



RESUMEN

DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO Y ANTIESPASMÓDICO DE LAS HOJAS DE ALBAHACA (*Ocimum basilicum* L.)

El presente estudio pretende iniciar con la investigación de las posibles propiedades analgésicas y antiespasmódicas presentes en las hojas de *Ocimum basilicum* L. (Albahaca). Este estudio está asociado al interés científico multidisciplinario entre el campo de la farmacia y su aplicación médico - clínica.

Es conocido que esta planta presenta propiedades fármaco activas que habitualmente han sido utilizadas de manera empírica en el Ecuador, siendo objeto de mi estudio la aplicación en el alivio del dolor y de los espasmos.

Al basarnos en esas propiedades, el fundamento de mi investigación fue buscar dichos efectos a través de técnicas in vivo: Test de Ácido Acético (algesia) y el Test del Aceite de Ricino (espasmódico); empleando tintura de albahaca al 10% en diferentes dosis; evaluando las reacciones de los animales de experimentación luego de la administración intraperitoneal y oral de las diferentes sustancias (número de retorcimientos y/o estiramientos, el tiempo de excreción de las primeras heces diarreicas, el número total de heces y el número total de heces diarreicas).

El análisis fitoquímico de la droga dio como resultado respuestas positivas a los siguientes metabolitos: aceites esenciales, aminoácidos, alcaloides, leucoantocianinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos y/o esteroides, saponinas, taninos; posibles responsables de la actividad analgésica y antiespasmódica.



La DL_{50} de *Ocimum basilicum* L. fue de **2133.34 ppm**; correspondiendo a una toxicidad nula.

Palabras claves: albahaca, contorsiones, diarreas, espasmos, dolor.

INDICE GENERAL

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	18
CAPITULO 1	
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
1.1. MÚSCULO LISO.....	22
1.1.1. CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE LOS FILAMENTOS CONTRÁCTILES DE MÚSCULO LISO.....	24
1.1.1.1. FILAMENTO DE MIOSINA.....	24
1.1.1.2. FILAMENTO DE ACTINA.....	26
1.1.1.2.1. F-ACTINA.....	26
1.1.1.2.2. TROPOMIOSINA.....	28
1.1.1.2.3. TROPONINA.....	28
1.1.2. MECANISMO CONTRÁCTIL EN EL MÚSCULO LISO.....	28
1.1.2.1. BASE QUÍMICA DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO.....	28
1.1.2.2. BASE FÍSICA DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO.....	29



1.1.3. REGULACIÓN DE LA CONTRACCIÓN POR LOS IONES CALCIO.....	31
1.1.3.1. COMBINACIÓN DE LOS IONES CALCIO CON LA CALMODULINA: ACTIVACIÓN DE LA MIOSINA CINASA Y FOSFORILACIÓN DE LA CABEZA DE MIOSINA.....	32
1.1.3.2. INTERRUPCIÓN DE LA CONTRACCIÓN: FUNCIÓN DE LA MIOSINA FOSFATASA.....	33
1.1.4. CONTROL NEUROLÓGICO DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO.....	34
1.1.4.1. UNIONES NEUROMUSCULARES DEL MÚSCULO LISO.....	34
1.1.4.1.1. ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LAS UNIONES NEUROMUSCULARES DEL MÚSCULO LISO.....	34
1.1.4.1.2. SUSTANCIAS TRANSMISORAS EXCITADORAS E INHIBIDORAS SECRETADAS EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR DEL MÚSCULO LISO.....	35
1.1.5. EFECTOS DE LOS FACTORES TISULARES LOCALES Y LAS HORMONAS DETERMINAN LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO SIN POTENCIALES DE ACCIÓN.....	36
1.1.5.1. EFECTOS DE LOS FACTORES TISULARES LOCALES SOBRE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO.....	37
1.1.5.2. EFECTOS DE LA HORMONAS SOBRE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO.....	38



1.1.6. NEUROTRANSMISORES.....	38
1.1.7. ACETILCOLINA.....	41
1.1.7.1. SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA.....	42
1.1.8. RECEPTORES POSTSINÁPTICOS.....	45
1.1.8.1. RECEPTORES NICOTÍNICOS.....	45
1.1.8.2. RECEPTORES MUSCARÍNICOS.....	46
1.1.9. BLOQUEO DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR.....	47
1.2. DIARREA.....	48
1.2.1 CLASIFICACIÓN.....	49
1.2.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	50
1.3. ACEITE DE RICINO.....	51
1.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN.....	51
1.3.2. INDICACIONES.....	51
1.3.3. DOSIS.....	51
1.3.4. CONTRAINDICACIONES.....	52
1.3.5. REACCIONES ADVERSAS.....	52
1.4. CLORHIDRATO DE PAPAVERINA.....	52
1.4.1. COMPOSICIÓN.....	52
1.4.2. ACCIÓN E INDICACIONES.....	52
1.4.3. CONTRAINDICACIONES.....	52
1.4.4. ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA.....	52



1.4.5. PRECAUCIONES.....	53
1.5. EL DOLOR.....	53
1.5.1. DEFINICIÓN.....	54
1.5.2. HISTORIA.....	54
1.5.3. EL DOLOR EN LA HISTORIA HUMANA.....	56
1.5.4. HISTORIA DEL MANEJO DEL DOLOR.....	57
1.5.5. ORIGEN DEL DOLOR.....	60
1.5.5.1. DOLOR SOMÁTICO.....	60
1.5.5.2. DOLOR VISCERAL.....	60
1.5.5.3. DOLOR NEUROPÁTICO.....	60
1.5.6. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....	61
1.5.6.1. DOLOR AGUDO.....	61
1.5.6.2. DOLOR CRÓNICO.....	63
1.5.6.3. DOLOR CANCEROSO.....	66
1.5.7. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR.....	67
1.5.7.1. PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS.....	68
1.5.7.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN.....	69
1.5.7.1.2. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LAS PROSTAGLANDINAS.....	70
1.5.7.1.3. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS LEUCOTRIENOS.....	72
1.5.7.2. TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO.....	73



1.5.8. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR.....	76
1.5.8.1. DOLOR CUTANEO.....	77
1.5.8.2. DOLOR SOMÁTICO PROFUNDO....	77
1.5.8.3. DOLOR VISCERAL.....	78
1.5.8.4. DOLOR ISQUÉMICO.....	79
1.5.8.5. DOLOR ORIGINADO EN EL SISTEMA NERVIOSO.....	80
1.5.9. PERFIL DEL DOLOR.....	80
1.6. ANALGESIA.....	82
1.6.1. TIPOS DE ANALGESIA.....	82
1.6.1.1. ANALGESIA SISTÉMICA.....	82
1.6.1.2. ANALGESIA LOCOREGIONAL.....	84
1.6.1.3. ANALGESIA PERIDURAL Y ESPINAL.....	84
1.6.1.4. ANALGESIA PREVENTIVA.....	86
1.6.2. ANALGÉSICOS.....	86
1.6.2.1. ANALGÉSICOS MENORES (NO OPIÁCEOS).....	86
1.6.2.2. ANALGÉSICOS MAYORES (OPIÁCEOS).....	87
1.6.2.3. ESCALERA ANALGÉSICA.....	87
1.7. DEXTROPROPOXIFENO.....	88
1.7.1. COMPOSICIÓN.....	88
1.7.2. ACCIÓN E INDICACIONES.....	88



1.7.3. CONTRAINDICACIONES.....	89
1.7.4. PRECAUCIONES.....	89
1.7.5. ADMINSTRACIÓN Y POSOLOGÍA.....	89
1.8. ALBAHACA (<i>Ocimum basilicum</i> L.).....	89
1.8.1. HISTORIA.....	89
1.8.2. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES.....	91
1.8.3. ORIGEN / EXTENSIÓN.....	92
1.8.4. HABITAT.....	93
1.8.5. ASPECTOS FISIOLÓGICOS.....	93
1.8.6. USOS.....	95
1.8.7. NUTRICIÓN.....	95
1.8.8. COMPONENTES ACTIVOS.....	96
1.8.9. PROPIEDADES ETNOMÉDICAS.....	97
1.8.10. PREPARACIONES.....	98
1.8.11. EFECTOS SECUNDARIOS.....	98

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1.	
MATERIALES.....	99
2.2.REACTIVOS.....	102
2.3. TÉCNICAS.....	104
2.3.1. RECOLECCIÓN Y SELECCIÓN MATERIAL VEGETAL.....	104



2.3.2. SECADO.....	105
2.3.2.1. MÉTODOS DE SECADO.....	105
2.3.2.2 MÉTODO NATURAL.....	105
2.3.2.2.1. DESECACIÓN AL AIRE LIBRE.....	105
2.3.2.3. MÉTODO ARTIFICIAL.....	106
2.3.3. PULVERIZADO Y TAMIZADO.....	106
2.3.4. PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO.....	106
2.3.5. ANÁLISIS FITOQUÍMICO.....	107
2.3.5.1. MARCHA FITOQUÍMICA.....	107
2.3.5.1.1. ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES A – E PARA IDENTIFICAR METABOLITOS PRESENTES EN LA DROGA.....	108
2.3.5.1.1.1. AMINOÁCIDOS - ENSAYO DE LA NINHIDRINA.....	108
2.3.5.1.1.2. COMPUESTOS FENÓLICOS - ENSAYO DEL FeCl_3	108
2.3.5.1.1.3. TANINOS - ENSAYO DE LA GELATINA-SAL.....	109
2.3.5.1.1.4. FLAVONOIDES - ENSAYO DE SHINODA.....	109
2.3.5.1.1.5. TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES - ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD.....	109



2.3.5.1.1.6.	QUINONAS	-	ENSAYO DE BORNGTRAGER.....	110
2.3.5.1.1.7.	CARDIOTÓNICOS	-	ENSAYO DE KEDDE.....	110
2.3.5.1.1.8.	ALCALOIDES	-	ENSAYOS DE DRAGENDORFF.....	111
2.3.5.1.1.9.	ALCALOIDES	-	ENSAYOS DE MAYER.....	111
2.3.5.1.1.10.	ALCALOIDES	-	ENSAYOS DE WAGNER.....	111
2.3.5.1.1.11.	ALCALOIDES	-	ENSAYOS DE MARMÉ.....	112
2.3.5.1.1.12.	OTROS	ENSAYOS CONFIRMATORIOS PARA ALCALOIDES.....	112	
2.3.5.1.1.12.1.	ENSAYO DE SOLUCIÓN DE TANINOS.....	112		
2.3.5.1.1.12.2.	ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOWOLFRÁMICO.....	113		
2.3.5.1.1.12.3.	ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOMOLÍBDICO.....	113		
2.3.5.1.1.12.4.	ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO PICRICO.....	113		
2.3.5.1.1.13.	LEUCOANTOCIANIDINAS - ENSAYO DE ROSENHEIM.....	114		



2.3.5.1.1.14.	AZÚCARES REDUCTORES – ENSAYO DE FEHLING.....	114
2.3.5.1.1.15.	ACEITES ESENCIALES.....	115
2.3.5.1.1.16.	SAPONINAS.....	115
2.3.6.	DETERMINACIÓN DE LA DL ₅₀	116
2.3.6.1.	BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN <i>Artemia salina</i>	116
2.3.6.1.1.	INTRODUCCIÓN.....	116
2.3.6.1.2.	FUNDAMENTO.....	117
2.3.6.1.3.	METODOLOGÍA.....	117
2.3.6.2.	DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA (DL ₅₀).....	119
2.3.7.	OBTENCIÓN DE LA TINTURA DE ALBAHACA AL 10% POR PERCOLACIÓN.....	121
2.3.8.	ANÁLISIS FARMACOLÓGICO.....	122
2.3.8.1.	MODELOS ANIMALES.....	122
2.3.8.2.	TÉCNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉS.....	123
2.3.8.2.1.	ANALGESIA QUÍMICA.....	123
2.3.8.2.1.1.	TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO.....	123
2.3.8.3.	TÉCNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIESPASMÓDICO.....	125



2.3.8.3.1. TEST DEL ACEITE DE RICINO.....	125
---	-----

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. RESULTADOS.....	127
----------------------	-----

3.1.1. MARCHA FITOQUÍMICA.....	127
--------------------------------	-----

3.1.1.1. RESULTADOS OBTENIDOS EN LA MARCHA FITOQUÍMICA DE LAS HOJAS DE <u>Ocimum basilicum L.</u>	128
---	-----

3.1.2. DETERMINACIÓN DE LA DL ₅₀ . DE LAS HOJAS DE <u>Ocimum basilicum L.</u>	131
--	-----

3.1.2.1. BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN <u>Artemia salina</u>	131
--	-----

3.1.3. ANALGESIA QUÍMICA.....	134
-------------------------------	-----

3.1.3.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO.....	134
--------------------------------------	-----

3.1.4. EFECTO ANTIESPASMÓDICO.....	138
------------------------------------	-----

3.1.4.1. TEST DEL ACEITE DE RICINO.....	138
---	-----

3.2. ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO.....	145
---	-----

3.2.1 TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO (EFECTO ANALGÉSICO).....	145
---	-----

3.2.1.1. NÚMERO DE CONTORSONES.....	145
-------------------------------------	-----

3.2.2. TEST DEL ACEITE DE RICINO (EFECTO ANTIESPASMÓDICO).....	147
--	-----

3.2.2.1. TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H.....	147
--	-----



3.2.2.2. N° TOTAL DE HECES EN 4 H.....	148
3.2.2.3. N° TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H.....	150
CONCLUSIONES.....	152
RECOMENDACIONES.....	154
ANEXOS.....	156
BIBLIOGRAFIA.....	179



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO Y
ANTIESPASMÓDICO DE LAS HOJAS DE ALBAHACA
(*Ocimum basilicum* L.)**

**Tesis previa a la obtención del
título de Bioquímica -
Farmacéutica**

AUTORA:
YOMAIRA YOLANDA GUTIÉRREZ LEÓN

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. FAUSTO ZARUMA T.

2007



AGRADECIMIENTO

A DIOS por permitir cada uno de nuestros días.

Dejo constancia de mi sentimiento de gratitud a la
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS de la
UNIVERSIDAD DE CUENCA, por su valiosa contribución
en la enseñanza de sus alumnos.

Mi más sincero agradecimiento al Doctor Fausto Zaruma T.
por dirigirme en la realización de este trabajo.

A todos los profesores quienes formaron parte de mi
preparación académica.



DEDICATORIA

A mis padres por su esfuerzo, apoyo y cariño constante,
por darme la vida y dejarme la mejor de las herencias el
estudio.

A mis hermanos.



ABREVIATURAS

OMS. Organización Mundial de la Salud.

ppm. Partes por millón.

mg/Kg. Miligramos por kilogramo de peso.

DL₅₀. Dosis Letal Cincuenta.

μ. Micras.

mm. Milímetros.

ATP. Adenosin Trifosfato.

ADP. Adenosin Difosfato.

ACh. Acetilcolina.

NT. Neurotransmisores.

REM. Movimientos Oculares Rápidos

GABA. Ácido Gamma Aminobutírico.

SNA. Sistema Nervioso Autónomo.

SNP. Sistema Nervioso Parasimpático.

N₁. Receptores Nicotínicos presentes en los Ganglios del Sistema Nervioso Autónomo.

N₂. Receptores Nicotínicos en la Placa Terminal Muscular.

M₁, M₂. Receptores Muscarínicos.

GMP. Guanosin Monofosfato.

ml. Mililitros.

FeCl₃. Cloruro Férrico.



I.M. Intramuscular.

I.V. Intravenosa.

i.p. Intraperitoneal.

aC. Antes de Cristo.

SNC. Sistema Nervioso Central.

IASP. Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

AMP. Adenosin Monofosfato.

PG. Prostaglandinas.

LT. Leucotrienos.

ADH. Hormona Antidiurética.

ACV. Accidente Cerebro Vascular.

LCR. Líquido Cefalo Raquídeo.

IR. Insuficiencia Renal.

CO₂. Dióxido de Carbono.

AINES. Antiinflamatorios No Esteroidales.

DMSO. Dimetil-sulfóxido.



INTRODUCCIÓN

Una de las preocupaciones de la humanidad, en todos los tiempos, ha sido mantener el buen estado de su salud.

“La OMS considera como planta medicinal todo vegetal que contiene, en uno o más de sus órganos, sustancias que pueden ser usadas con finalidades terapéuticas o que son precursores en la semisíntesis químico-farmacéutica”¹.

El Ecuador cuenta con centenares de plantas medicinales, que nuestros pueblos aborígenes utilizan con fines curativos. Durante siglos, estas plantas han sido empleadas en forma empírica y en la actualidad han llamado la atención de los investigadores a fin de descubrir los posibles principios activos que justifiquen los usos terapéuticos.

Estas plantas también tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna. El reino vegetal es un enorme reservorio de sustancias, la mayoría de las cuales esperan ser descubiertas ya que se estima que hasta ahora menos del 10% de las especies vegetales han sido estudiadas exhaustivamente. La mayoría de los compuestos vegetales con actividad biológica provienen de los denominados

¹ <http://www.cfnavarra.es/BIF/boletines/14/1401/htm>.



inicialmente *metabolitos secundarios*, y más recientemente, *productos del metabolismo especial* de las plantas.

Estas sustancias se han ido desarrollando en el curso de trescientos millones de años de evolución, como respuesta defensiva frente a patógenos y predadores a través de mecanismos cuyos detalles en muchos casos todavía se desconocen.

Por otra parte, no existe suficiente información sobre la abundancia y distribución de las plantas medicinales y, menos aún, sobre los efectos de su extracción en las poblaciones naturales. Por lo tanto, es necesario evitar la pérdida definitiva del conocimiento tradicional sobre plantas medicinales, no solo para preservar esta herencia cultural, sino también para registrar la información sobre ciertas especies útiles, que podrían ser relevantes para el desarrollo de nuevas fuentes de medicamentos y de otros beneficios para la humanidad, contribuyendo, al mismo tiempo, a proteger la biodiversidad.

Ocimum basilicum L, planta de la familia Lamiaceae, es empleada como medicinal desde tiempos inmemorables, y entre las acciones que más se informan sobresalen el estimulante, tónico, carminativo, febrífugo, expectorante, diurético, digestivo, laxante, vermífugo, antiemético,



sedante, ayuda en el parto, calmante de las picaduras de los insectos, antidiarreico analgésico, antiespasmódico. Estos dos últimos efectos fueron atribuidos a algunos de los componentes de su aceite esencial (Linalol, Metilcavicol, Acetano de linalilo, Cíñelo, Estragol, Pineno, Eugenol, Alcanfor), taninos, saponinas y otras sustancias, presentes en las hojas y sumidades floridas de la planta.

Por esta razón el propósito del presente trabajo fue valorar el efecto analgésico y antiespasmódico del extracto alcohólico elaborado con las hojas de esta planta como parte de los estudios que se realizan para corroborar una de sus propiedades medicinales.

El trabajo confirmó la existencia del efecto analgésico y antiespasmódico de la albahaca. Siendo esto un gran aporte a la ciencia; pues en base a este trabajo se podrá desarrollar nuevos fármacos con los principios activos responsables de esta propiedad terapéutica, que se cree son los aceites esenciales, flavonoides, alcaloides y triterpenos.

Para lograr este objetivo, se trabajó con el extracto alcohólico de las hojas de la albahaca, al cual se expuso *Artemia salina* para determinar la dosis letal 50 cuyo valor es de **2133.34 ppm**; correspondiendo a una toxicidad nula.



Para la determinación del efecto analgésico y antiespasmódico, se trabajó con soluciones de albahaca a una dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg, empleando ratones albinos de raza Swiss como modelo biológico. Además se empleó dextropropoxifeno a una dosis de 1.25 mg/Kg; y papaverina a una dosis de 1 mg/Kg como soluciones patrón.

Los resultados obtenidos revelaron un poder analgésico y antiespasmódico del vegetal motivo de estudio, pues con las concentraciones empleadas se observó una disminución en el número de retortijones y del número de diarreas a los observados con las soluciones patrones.



CAPÍTULO 1

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. MÚSCULO LISO

“El músculo liso está formado por fibras musculares simples o lisas que son células uninucleadas, alargadas, fusiformes. El sarcoplasma es homogéneo y contiene muchas fibrillas que siguen a todo lo largo de la célula, y se supone que son elementos contráctiles. El retículo sarcoplásmico está muy poco desarrollado”.²

Las células musculares lisas presentan grandes variaciones de longitud según los órganos (20–500 μ). Por ejemplo, en el útero grávido las fibras pueden alcanzar una longitud de 500 μ (0.5 mm), mientras que en el intestino humano miden aproximadamente 200 μ (0.2 mm) de longitud. Las células musculares lisas más pequeñas, que se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos, pueden tener solamente 20 μ de longitud.

Este tipo de músculo forma la porción contráctil de la pared de diversos órganos tales como tubo digestivo y vasos sanguíneos, que requieren de una contracción lenta y sostenida. Las células se organizan en grupos, formando

² GANONG, Willian, F.; *Fisiología Médica*; El Manual Moderno; 14ª Edición; México; 1990; pág. 64.



haces, rodeados de tejido conjuntivo fibroso que contiene vasos sanguíneos.

“El núcleo de las fibras musculares lisas se ubica cerca del centro de la fibra y los organelos citoplasmáticos tales como mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso y ribosomas libres se localizan, mayoritariamente, en los polos nucleares. El resto del citoplasma está ocupado por abundantes miofilamentos finos de actina, una proporción menor de miofilamentos gruesos de miosina, y un citoesqueleto de filamentos intermedios formados por desmina. Existen, también, numerosos cuerpos densos, estructuras que anclan filamentos finos.”³

En el músculo liso intestinal, las unidades contráctiles están formadas por pequeños filamentos gruesos y delgados entrelazados, de forma irregular y dispuestos al azar. Cuando el músculo se contrae, los filamentos gruesos y delgados se deslizan unos sobre otros.

“En general, el músculo liso contiene pocas mitocondrias y depende, en alto grado, de la glucólisis para sus requerimientos metabólicos”.⁴

³ GUYTON, Arthut & HALL, John; *Tratado de Fisiología Médica*; Ediciones Elseiver; 11ª Edición; España; 2006; págs. 75-76:92-98:751:598-601.

⁴ Músculo liso. URL disponible en <http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/segundo/histologia/HistologiaWeb/paginas/mu34540.html>. (fecha de acceso 15 de diciembre 2006)



“Las fibras musculares lisas están rodeadas por una lámina basal (lámina externa) comparable a la lámina basal de los epitelios. Por fuera de la lámina externa, se dispone una trama de fibras reticulares”.⁵

1.1.1. CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE LOS FILAMENTOS CONTRÁCTILES DEL MÚSCULO LISO

1.1.1.1. FILAMENTO DE MIOSINA

La **molécula de miosina**, (figura 1) esta formada por seis cadenas polipeptídica, dos *cadenas pesadas*, y cuatro *cadenas ligeras*. Las dos cadenas pesadas se enrollan entre sí en espiral para formar una hélice doble, que se denomina *cola* de la molécula de miosina. Un extremo de cada una de estas cadenas se pliega bilateralmente para formar un estructura polipeptídica globular denominada *cabeza* de la miosina. Así, hay dos cabezas libres en un extremo de la molécula de miosina de doble hélice. Las cuatro cadenas ligeras también forman parte de la cabeza de la miosina, dos en cada cabeza. Estas cadenas ligeras ayudan a controlar la función de la cabeza durante la contracción muscular.

⁵ GUYTON, Arthut & HALL, John, op cit

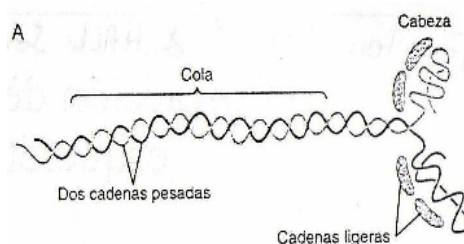


Figura 1. Molécula de miosina

El ***filamento de miosina***, esta formado por 200 o mas moléculas individuales de miosina, en la figura 2 se muestra la porción central de uno de los filamentos, que muestra las colas de las moléculas de miosina agrupadas entre sí para formar el *cuerpo* del filamento, mientras que hay muchas cabezas de las moléculas por fuera de los lados del cuerpo.

Además, parte del cuerpo de cada una de las moléculas de miosina se prolonga hacia la región lateral junto a la cabeza, formando de esta manera un *brazo* que separa la cabeza del cuerpo. Los brazos y las cabezas que protruyen se denominan en conjunto *puentes cruzados*. Cada puente cruzado es flexible en dos puntos denominados *bisagras*, una en el punto en el que el brazo sale del cuerpo del filamento de miosina y la otra en el punto en el que la cabeza se une al brazo. Los brazos articulados permiten que las cabezas se separen del



cuerpo del filamento de miosina o que se aproximen al mismo.

La longitud total de los filamentos de miosina es uniforme. La cabeza de miosina es esencial para la contracción muscular, también actúa como una *enzima ATPasa*, esta propiedad permite que la cabeza escinda el ATP y que utilice la energía procedente del enlace fosfato de alta energía del ATP para aportar energía al proceso de contracción.

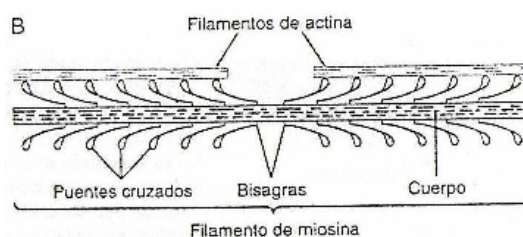


Figura 2. Combinación de muchas moléculas de miosina para formar un filamento de miosina.

1.1.1.2. FILAMENTO DE ACTINA

El filamento de actina está formado por tres componentes proteicos: *actina*, *tropomiosina* y *troponina*.

1.1.1.2.1. F-ACTINA

El esqueleto del filamento de actina es una molécula de la proteína *F-actina* bicatenaria. Las dos hebras están



enroscadas en una hélice de la misma manera que la molécula de miosina.

Cada una de las hebras de doble hélice de F-actina esta formada por *moléculas G-actina* polimerizadas. A cada una de estas moléculas de G-actina se le une una molécula de ADP. Se piensa que estas moléculas de ADP son los puntos activos de los filamentos de actina con los que interactúan los puentes cruzados de los filamentos de miosina para producir la contracción muscular. Los puntos activos de las dos hebras de F-actina están escalonados, lo que permite que haya un punto activo en toda la longitud del filamento de actina cada 2,7 nanómetros.

Cada uno de los filamento de actina tiene una longitud de aproximadamente 1 μm (figura 3).

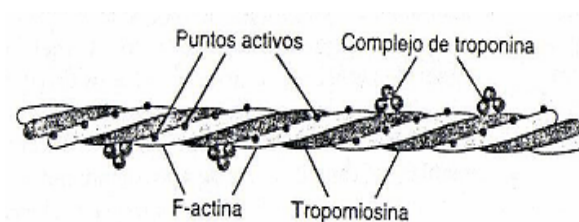


Figura 3. Filamento de actina, formado por dos hebras helicoidales de moléculas de F-actina y dos hebras de moléculas de tropomiosina.



1.1.1.2.2. TROPOMIOSINA

Tiene una longitud de 40 nanómetros. Estas moléculas están enrolladas en espiral alrededor de los lados de la hélice de F-actina.

1.1.1.2.3. TROPONINA

“Se trata de complejos de tres subunidades proteicas unidas entre si de manera laxa, cada una de las cuales tiene una función específica en el control de la contracción muscular. Una de las subunidades (troponina I) tiene una gran afinidad por la actina, otra (troponina T), por la tropomiosina y la tercera (troponina C) por iones calcio”.⁶

1.1.2. MECANISMO CONTRÁCTIL EN EL MÚSCULO LISO

Además de su actividad contráctil, las células musculares lisas tienen la capacidad de sintetizar colágeno tipo III, elastina y proteoglicanos.

1.1.2.1. BASE QUÍMICA DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

“El músculo liso contiene filamentos tanto de actina como de miosina, no contiene el complejo de troponina normal que es necesario para el control de la contracción del músculo

⁶ GUYTON, Arthut & HALL, John, op cit



esquelético, de modo que el mecanismo de control de la contracción del músculo liso es diferente.”⁷

“El proceso contráctil es activado por los iones de calcio, y la energía para la contracción es suministrada por degradación de trifosfato de adenosina (ATP) a difosfato de adenosina (ADP)”.⁸

1.1.2.2. BASE FÍSICA DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

Las técnicas de microfotografía electrónica indican la organización física que se muestra en la figura 4.

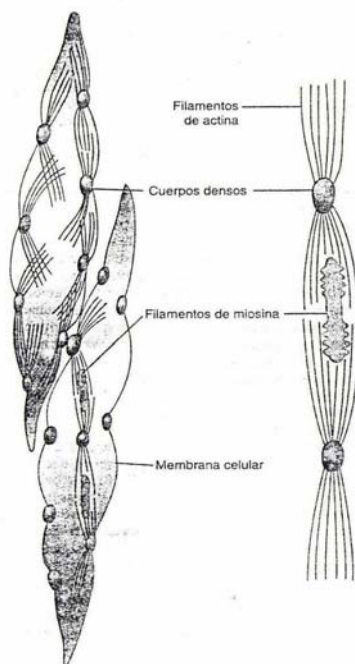


Figura 4. Estructura física del músculo liso. La fibra de la parte superior izquierda muestra los filamentos de actina

⁷ GANONG, Willian, F., op cit

⁸ Músculo liso. URL disponible en <http://www.es.wikipedia.org/wiki/Ach> (fecha de acceso 15 de diciembre 2006)



que irradian desde los cuerpos densos. La fibra de la parte inferior derecha y el diagrama del lado derecho muestran la relación de los filamentos de miosina con los filamentos de actina.

Esta figura muestra grandes números de filamentos de actina unidos a los denominados *cuerpos densos*. Algunos de estos cuerpos están unidos a la membrana celular y otros están dispersos en el interior de la célula. Algunos de los cuerpos densos de la membrana de células adyacentes están unidos entre sí por puentes proteicos intercelulares. La fuerza de contracción se transmite de unas células a otra principalmente a través de estos enlaces.

Interpuestos entre los filamentos de actina de la fibra muscular están los filamentos de miosina. Estos filamentos tienen un diámetro superior al doble que los filamentos de actina.

En la parte derecha de la figura 4 se presenta la estructura de una unidad contráctil individual del interior de una célula muscular lisa, en la que se ven grandes números de filamentos de actina que irradian desde dos cuerpos densos: los extremos de estos filamentos se superponen a un filamento de miosina que esta localizada a mitad de camino entre los cuerpos densos.



Hay otra diferencia: la mayor parte de los filamentos de miosina tiene lo que se denomina puentes cruzados “latero polares”, dispuestos de tal manera que los puentes de un lado basculan en una dirección y los del otro lado basculan en la dirección opuesta. Esto permite que la miosina tire de un filamento de actina en una dirección en un lado a la vez que simultáneamente tira de otro filamento de actina en la dirección opuesta en el otro lado. La utilidad de esta organización es que permite que las células musculares lisas se contraigan hasta el 80% de su longitud.

1.1.3. REGULACIÓN DE LA CONTRACCIÓN POR LOS IONES CALCIO

El estímulo que inicia la mayor parte de las contracciones del músculo liso es un aumento de los iones calcio en el medio intracelular. Este aumento puede estar producido en diferentes tipos de músculo liso por la estimulación nerviosa de las fibras de músculo liso, por estimulación hormonal, por distensión de la fibra o incluso por cambios del ambiente químico de la fibra.

Sin embargo, el músculo liso no contiene troponina, la proteína reguladora que es activada por los iones calcio para producir la contracción del músculo esquelético. En cambio, la contracción del músculo liso esta activada por



un mecanismo totalmente distinto, como se señala a continuación.

1.1.3.1. COMBINACIÓN DE LOS IONES CALCIO CON LA CALMODULINA: ACTIVACIÓN DE LA MIOSINA CINASA Y FOSFORILACIÓN DE LA CABEZA DE MIOSINA

En lugar de la troponina, las células musculares lisas contienen una gran cantidad de otra proteína reguladora denominada calmodulina. Aunque esta proteína es similar a la troponina, es diferente en la manera en la que inicia la contracción. Esta activación y la posterior contracción se producen según la siguiente secuencia:

1. Los iones de calcio se unen a la calmodulina.
2. La combinación calmodulina-calcio se une a la miosina cinasa, que es una enzima fosforiladora, y la activa.
3. Una de las cadenas ligeras de cada una de las cabezas de miosina, denominada cabeza reguladora, se fosforila en respuesta a esta miosina cinasa. Cuando esta cadena no está fosforilada no se produce el ciclo de unión-separación de la cabeza de miosina con el filamento de actina, pero cuando la cadena reguladora está fosforilada la



cabeza tiene la capacidad de unirse repetitivamente al filamento de actina y de avanzar a través de todo el proceso de ciclado de “tirones” intermitentes, al igual que ocurre en el músculo esquelético, produciendo de esta manera la contracción muscular.

1.1.3.2. INTERRUPCIÓN DE LA CONTRACCIÓN: FUNCIÓN DE LA MIOSINA FOSFATASA

Cuando la concentración de iones calcio disminuye por debajo de un nivel crítico, los procesos que se acaban de señalar se invierten automáticamente, excepto la fosforilación de la cabeza de miosina. La inversión de esta reacción precisa otra enzima, la *miosina fosfatasa*. Después se interrumpe el ciclo y finaliza la contracción. El tiempo necesario para la relajación de la contracción muscular está determinado por la cantidad de miosina fosfatasa actina en la célula.



1.1.4. CONTROL NEUROLÓGICO DE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

La contracción del músculo liso puede ser estimulada por múltiples tipos de señales: señales nerviosas, estimulación hormonal, distensión del músculo y otros diversos estímulos. La membrana del músculo liso contiene muchos tipos de proteínas receptoras que pueden comenzar el proceso de contracción, o inhibirlo.

1.1.4.1. UNIONES NEUROMUSCULARES DEL MÚSCULO LISO

1.1.4.1.1. ANATOMÍA FISIOLÓGICA DE LAS UNIONES NEUROMUSCULARES DEL MÚSCULO LISO

“En el músculo liso no existen uniones neuromusculares tan complejas. Las *fibras del sistema nervioso autónomo* se distribuyen en forma difusa sobre una capa de fibras musculares (figura 5). Estas fibras no entran en contacto directo con la membrana de las células de las fibras musculares lisas, si no que forman las denominadas *uniones difusas* que segregan sustancias transmisoras”.⁹

⁹ GUYTON, Arthur & HALL, John, op cit

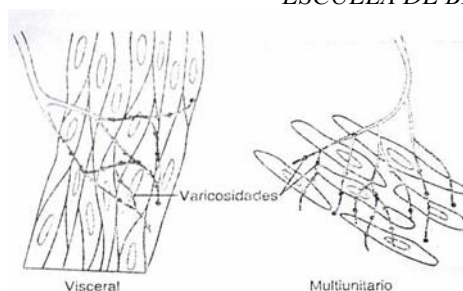


Figura 5. Innervación del músculo liso

“Los axones terminales delgados tienen múltiples *varicosidades* distribuidas a lo largo de sus ejes, por las que son secretadas las sustancias transmisoras (ACh, noradrenalina)”.¹⁰

En algunos casos, particularmente en el tipo multiunitario del músculo liso, las varicosidades están separadas de la membrana de la célula muscular por tan solo 20 a 30 nanómetros, estas uniones se denominan uniones de contacto.

1.1.4.1.2. SUSTANCIAS TRANSMISORAS EXCITADORAS E INHIBIDORAS SECRETADAS EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR DEL MÚSCULO LISO

Las sustancias transmisoras mas importantes que secretan los nervios autónomos que inervan el músculo liso son ACh y noradrenalina, aunque nunca son secretadas por las mismas fibras nerviosas.



La ACh es una sustancia transmisora excitadora de las fibras musculares lisas en algunos órganos y un transmisor inhibitor en el músculo liso de otros órganos. Cuando la ACh excita una fibra, la noradrenalina habitualmente la inhibe y viceversa.

Tanto la ACh como la noradrenalina excitan o inhiben en músculo liso uniéndose en primer lugar a una *proteína receptora* de la superficie de la membrana de la célula muscular. Algunas de las proteínas receptoras son *receptores excitadores*, mientras que otras son *receptores inhibidores*.

1.1.5. EFECTOS DE LOS FACTORES TISULARES LOCALES Y LAS HORMONAS DETERMINAN LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO SIN POTENCIALES DE ACCIÓN

Probablemente la mitad de las contracciones del músculo liso se inician por factores estimuladores que actúan directamente sobre la maquinaria contráctil del músculo liso y sin potenciales de acción. Dos tipos de factores estimulantes no nerviosos y no relacionados con el potencial de acción que participan con frecuencia son:

¹⁰ Músculo liso. URL disponible en <http://www.doschivos.com/trabajos/biologia/54.htm> (fecha de acceso 18 de diciembre 2006)



1) Factores químicos tisulares locales.

2) Varias hormonas.

1.1.5.1. EFECTOS DE LOS FACTORES QUÍMICOS TISULARES LOCALES SOBRE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

El músculo liso es muy contráctil y responde rápidamente a los cambios de las condiciones químicas locales del líquido intersticial circundante.

En estado normal de reposo muchos de los vasos sanguíneos pequeños permanecen contraídos, pero cuando es necesario un flujo sanguíneo tisular adicional múltiples factores pueden relajar la pared vascular, permitiendo de esta manera el aumento del flujo. Algunos de los factores de control específicos son el siguiente:

1. La ausencia de oxígeno en los tejidos locales produce relajación del músculo liso y, por tanto, vasodilatación.

2. El exceso de anhídrido carbónico produce vasodilatación.

3. El aumento de la concentración de iones hidrogeno produce vasodilatación.



1.1.5.2. EFECTOS DE LAS HORMONAS SOBRE LA CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

Las hormonas más importantes que producen contracción del músculo liso son la *noradrenalina*, la *adrenalina*, la *ACh*, la *angiotensina*, la *endotelina*, la *vasopresina*, la *oxitocina*, la *serotonina* y la *histamina*.

“Una hormona produce contracción del músculo liso cuando la membrana de la célula muscular contiene *receptores excitadores activados por hormona* para esa hormona. Por el contrario, la hormona produce inhibición si la membrana contiene *receptores inhibidores* para ella en lugar de receptores excitadores”¹¹

1.1.6. NEUROTRANSMISORES (NT)

Los NT son las sustancias químicas que se encargan de la transmisión de las señales desde una neurona hasta la siguiente a través de las sinapsis. También se encuentran en la terminal axónica de las neuronas motoras, donde estimulan las fibras musculares para contraerlas. Ellos y sus parientes cercanos son producidos en algunas glándulas como las glándulas pituitaria y adrenal.

La **acetilcolina (ACh)** fue el primer neurotransmisor en ser descubierto. Fue aislado en 1921 por el biólogo

¹¹ GUYTON, Arthur & HALL, John, op cit



alemán llamado Otto Loewi, quien ganó posteriormente el premio Nobel por su trabajo. La ACh tiene muchas funciones: es la responsable de la estimulación de los músculos, incluyendo los músculos del sistema gastrointestinal. También se encuentra en neuronas sensoriales y en el sistema nervioso autónomo, y participa en la programación del sueño REM.

En 1946, otro biólogo alemán cuyo nombre era Von Euler, descubrió la **norepinefrina** (antes llamada **noradrenalina**). La norepinefrina está fuertemente asociada con la puesta en “alerta máxima” de nuestro sistema nervioso. Es prevalente en el sistema nervioso simpático, e incrementa la tasa cardíaca y la presión sanguínea. Nuestras glándulas adrenales la liberan en el torrente sanguíneo, junto con la **epinefrina (adrenalina)**. Es también importante para la formación de memorias.

El estrés tiende a agotar nuestro almacén de adrenalina, mientras que el ejercicio tiende a incrementarlo. Las anfetaminas funcionan causando la liberación de norepinefrina.

La **dopamina** es un neurotransmisor inhibitorio, lo cual significa que cuando encuentra su camino a sus receptores, bloquea la tendencia de esa neurona a



disparar. La dopamina esta fuertemente asociada con los mecanismos de recompensa en el cerebro. Las drogas como la cocaína, el opio, la heroína, y el alcohol promueven la liberación de dopamina, al igual que lo hace la nicotina.

En 1950, Eugene Roberts y J. Awapara descubrieron el **GABA** (ácido gamma aminobutírico), otro tipo de neurotransmisor inhibitorio. El GABA actúa como un freno de los neurotransmisores excitatorios que llevan a la ansiedad. La gente con poco GABA tiende a sufrir de trastornos de la ansiedad. Si el GABA está ausente en algunas partes del cerebro, se produce la epilepsia.

El **glutamato** es un pariente excitatorio del GABA. Es el neurotransmisor más común en el sistema nervioso central, y es especialmente importante en relación con la memoria. Curiosamente, el glutamato es realmente tóxico para las neuronas, y un exceso las mataría. Algunas veces el daño cerebral o un golpe pueden llevar a un exceso de este y terminar con muchas más células cerebrales.

Se ha encontrado que la **serotonina** está íntimamente relacionada con la emoción y el estado de ánimo. Poca serotonina se ha mostrado que lleva a la depresión,

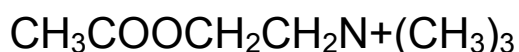


problemas con el control de la ira, el desorden obsesivo-compulsivo, y el suicidio.

“En 1973, Solomon Snyder y Candace Pert del John’s Hopkins descubrieron la **endorfina**. La endorfina es el nombre corto de “morfina endógena” (presente en la heroína). Es estructuralmente muy similar a los opioides (opio, morfina, heroína, etc.) y tiene funciones similares: esta implicada en la reducción del dolor y en el placer, y las drogas opiáceas funcionan adhiriéndose a los receptores de endorfinas”.¹²

1.1.7. ACETILCOLINA

“Está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Su función, es mediar la actividad sináptica del sistema nervioso. Es un éster de ácido acético y colina con fórmula química:



Normalmente, la ACh se elimina rápidamente una vez realizada su función; esto lo realiza la enzima acetil colinesterasa que transforma la ACh en colina y acetato. La inhibición de esta enzima provoca efectos devastadores en los agentes nerviosos, con el resultado de una estimulación continua de los músculos, glándulas y el sistema nervioso central”.¹³

¹² Neurotransmisores. URL disponible en <http://www.psicologia-online.com/ebooks/general/neurotransmisores.htm> (fecha de acceso 15 de diciembre 2006)

¹³ Acetilcolina. URL disponible en http://www.biopsicologia.net/fichas/page_86.html (fecha de acceso 15 de diciembre 2006)



1.1.7.1. SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA

La ACh se sintetiza a partir de la colina sérica. Está formada por dos componentes acetato y colina, los cuales se unen mediante la acción de la ACh transferasa, esta reacción tiene lugar en las terminales nerviosas.

Se encuentra en las neuronas motoras de la espina dorsal, en las neuronas preganglionares del SNA y en las neuronas postganglionares del SNP.

Los receptores colinérgicos se dividen en nicotínicos y muscarínicos. Los **receptores nicotínicos** se unen a los canales iónicos, son más rápidos y generalmente excitatorios, se bloquean por el curare y se estimulan por la nicotina y la ACh. Los **receptores muscarínicos** se unen a la proteína G, son más lentos, son excitatorios o inhibitorios, son bloqueados por la atropina y estimulados por la muscarina, pilocarpina y ACh.

La colina es transportada del plasma a las neuronas gracias a la actividad de sistemas de transporte de alta y baja afinidad; el de alta afinidad es exclusivo de neuronas colinérgicas y dependiente del sodio extracelular.



La ACh es la sustancia encargada de la transmisión de impulsos nerviosos de las neuronas pre a las postganglionares, en los ganglios del sistema nervioso autónomo. A nivel del sistema nervioso parasimpático también media la transmisión entre la neurona postganglionar y el órgano efector. Además, es el mediador de la transmisión nerviosa de la placa motora terminal.

Existen grandes diferencias en los efectos que desencadena la ACh en diferentes sitios de transmisión colinérgica:

Funciones motoras:

La inyección intraarterial cercana de ACh, produce contracción muscular similar a la causada por estimulación del nervio motor.

Disminución del potencial de reposo en músculo intestinal.

Efecto excitador de los ganglios basales que contrarresta la acción inhibidora de la dopamina.

El efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos.

Funciones neuroendócrinas:



Aumenta la secreción de vasopresina por estimulación del lóbulo posterior de la hipófisis.

Disminuye la secreción de prolactina de la hipófisis posterior.

Funciones parasimpáticas:

Interviene en la ingestión y digestión de alimentos, en los procesos anabólicos y el reposo físico.

Aumenta el flujo sanguíneo del tracto gastrointestinal.

Aumenta el tono muscular gastrointestinal.

Aumenta las secreciones endocrinas gastrointestinales.

Disminuye la frecuencia cardíaca.

Funciones sensoriales:

Mantiene la consciencia

Intervenir en la transmisión de información visual.

Interviene en la percepción del dolor y la memoria.



1.1.8. RECEPTORES POSTSINÁPTICOS

1.1.8.1. RECEPTORES NICOTÍNICOS

Son proteínas pentaméricas compuestas de subunidades heterólogas. El receptor nicotínico de la ACh consta de cinco subunidades ordenadas alrededor de un pseudoeje de simetría.

Se han identificados al menos dos tipos de receptores nicotínicos: Los **N₁** presentes en los ganglios del Sistema Nervioso Autónomo, y los **N₂** en la placa terminal muscular. Se caracterizan por una respuesta rápida, actúa mediante despolarización directa de la membrana postsináptica, al activar canales de sodio. Es un receptor ionotrópico; las sinapsis nicotínicas colinérgicas actúan en las uniones neuromusculares en ciertos ganglios y en lugares centrales del sistema nervioso.



1.1.8.2. RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Constituyen el tipo predominante de receptor colinérgico en el cerebro, donde parecen hallarse involucrados en la memoria y aprendizaje; también en los trastornos afectivos, como depresión y manía.

Estos receptores son glucoproteínas cuyas funciones están mediadas por interacción con proteínas G. Existen 5 subtipos de receptores muscarínicos, de estos los más conocidos son el **M₁** y el **M₂**.

Son más lentos en su respuesta y parecen actuar a través de GMP cíclico como segundo mensajero, por lo que se denomina un receptor metabotrópico. Las sinápsis muscarínicas se hallan en el músculo liso, músculo cardíaco, ganglios y muchas otras regiones del sistema nervioso central, los receptores muscarínicos superan a los nicotínicos.

Las respuestas celulares a la estimulación del receptor muscarínico incluyen inhibición de la adenil ciclasa, estimulación de la fosfolipasa C y regulación de canales iónicos.



1.1.9. BLOQUEO DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Existen tres tipos de receptores nicotínicos en la unión neuromuscular, dos situados en la superficie muscular y uno en la terminación del nervio parasimpático.

A la llegada del impulso nervioso se liberan moléculas de ACh a partir de la terminación nerviosa presináptica, cruza el espacio sináptico y estimula los receptores postsinápticos permitiendo el flujo de iones a través de ellos despolarizando la placa terminal, luego es hidrolizada por la enzima acetilcolinesterasa.

Los receptores postsinápticos están situados justo al lado opuesto de donde se liberan las moléculas de ACh, estos, en número de cinco, tienen las denominaciones de **a, b, d y e**, distribuidas concéntricamente existen dos subunidades **a**, una molécula de ACh ocupa estos dos receptores **a** y cuando dos moléculas de ACh estimulan simultáneamente a las dos unidades alfa, se abre un canal en el receptor permitiendo el paso de sodio y calcio hacia el miocito y potasio hacia fuera, se ha estimado que 400000 receptores se abren para crear el estímulo suficiente para crear el potencial que desencadena la contracción muscular.



Las *drogas despolarizantes* ocupan las dos subunidades alfa al igual que la ACh, por lo que estimulan inicialmente los canales de sodio y calcio produciendo contracciones conocidas como fasciculaciones pero como estas drogas no son afectadas por la acetilcolinesterasa ocupan estas subunidades por mucho más tiempo causando despolarización y posteriormente el bloqueo neuromuscular.

Las *drogas no despolarizantes* compiten con la ACh para ocupar una subunidad alfa por lo menos, inhibición competitiva, lo que causa que no haya apertura del canal iónico, no se despolarizará la membrana y el músculo quedará flácido.

1.2. DIARREA

“Se define como el aumento de volumen, fluidez o frecuencia de las deposiciones. En adultos sanos, el peso de las heces oscila entre 100 y 300 g al día en función de la cantidad de sustancias no absorbibles ingeridas con la dieta. Se produce diarrea cuando el peso de las heces supera los 300 g por día, excepto en las personas que siguen una dieta rica en fibras vegetales, en cuyo caso este peso es normal. Dado que el 60 – 90% del peso de las heces se



debe fundamentalmente a un exceso de agua fecal”.¹⁴

1.2.1. CLASIFICACIÓN

Diarrea secretora.- Se produce cuando el intestino delgado y el grueso secretan agua y electrolitos en vez de absorberlos. Por ejemplo: las toxinas bacterianas (la bacteria del cólera), los virus enteroproteus, los ácidos biliares, aceite de ricino, algunos fármacos.

Diarrea osmótica.- Se produce cuando persiste en el intestino un exceso de solutos hidrosolubles no absorbibles que retienen agua en la luz. Por ejemplo: la intolerancia a la lactosa y a otros azúcares o por el uso de laxantes.

Diarrea exudativa.- Muchas enfermedades de la mucosa intestinal, por ejemplo: enteritis regional, colitis ulcerativa, linfoma y carcinoma; causa una enteropatía exudativa. La inflamación, la ulceración y la tumefacción de la mucosa, pueden originar el vertido de plasma, suero, proteínas, sangre y moco a la luz intestinal, con lo que aumenta el volumen y la fluidez de las heces.

Mala-absorción.- Si las sustancias no absorbidas son abundantes hidrosolubles y osmóticamente importantes, el mecanismo puede ser osmótico

¹⁴ Diarrea. URL disponible en http://www.wikilearning.com/recursos_medicina_natural-wkk-1036.htm (fecha de acceso



Alteración del tránsito intestinal.- Se debe a la reducción del tiempo de exposición; destacan: la resección del intestino delgado y grueso, la resección gástrica, la piloroplastia y otras intervenciones quirúrgicas.

1.2.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Frecuencia en la pérdida de agua y heces fecales.

Signos de anemia, deshidratación por severa pérdida de electrolitos.

Vómitos acompañantes.

Presencia de sangre.

Heces oleosas o grasientas y con olor desagradable.

Alteraciones en el peso y el apetito.

Calambres abdominales, dolor abdominal.

Abundante sed.

En algunos casos fiebre.



1.3. ACEITE DE RICINO

“El **aceite de ricino** se obtiene a partir de la planta *Ricinus communis*. Estos contienen aproximadamente un 40 - 50 % del aceite. El aceite a su vez contiene el 70 - 77 % triglicéridos del ácido ricinoleico (un ácido carboxílico con 18 átomos de carbono) que es el principio activo. En contra de las propias semillas no es tóxico”.¹⁵ (ANEXO 1)

1.3.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El efecto se basa por una parte en la acumulación de agua en el intestino y por otra la irritación de las mucosidades que aceleran el vaciado del sistema intestinal.

1.3.2. INDICACIONES

Se usa para hacer preparaciones del colon para diferentes estudios o procedimientos.

1.3.3. DOSIS

30 ml. Dosis única VO, debe combinarse con agua o jugo en un vaso y luego ingerirlo para facilitar la deglución y evitar broncoaspiración.

¹⁵ Ricino. URL disponible en http://commons.wikimedia.org/wiki/Ricinus_communis (fecha de acceso 9 de mayo 2007)



1.3.4. CONTRAINDICACIONES

Obstrucción intestinal, deshidratación.

1.3.5. REACCIONES ADVERSAS

En dosis elevadas se pueden producir náuseas, vómitos, espamos y diarrea aguda.

1.4. CLORHIDRATO DE PAPAVERINA

1.4.1. COMPOSICIÓN

Cada ampolla de 2 ml de solución contiene:
Clorhidrato de Papaverina 30 mg.

1.4.2. ACCIÓN E INDICACIONES

Antiespasmódico, relajante del músculo liso. Se utilizan para mejorar el dolor causado por diferentes afecciones del tracto digestivo, del árbol biliar y del aparato urinario. Se emplea comúnmente asociada a atropina.

1.4.3. CONTRAINDICACIONES

En el bloqueo atrioventricular completo.

1.4.4. ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

Según indicación médica. La dosis general es de 1-2 ampollas diarias, preferentemente por vía I.M.



1.4.5. PRECAUCIONES

En algunos pacientes puede producir estreñimiento y arritmias. Altas dosis pueden ocasionar cefaleas, rash cutáneo y vértigo. La administración I.V. rápida puede causar arritmia.

1.5. EL DOLOR

“El dolor constituye un mecanismo de protección. El dolor aparece siempre que cualquier tejido resulta dañado y hace que el individuo reaccione apartando el estímulo doloroso”.¹⁶

“El dolor es tan antiguo como el hombre, se encontraba presente aún cuando éste todavía no tenía nombre, así en la actualidad se define al dolor como una **“experiencia desagradable sensitiva o emocional”**, asociada a una lesión tisular o expresada como si ésta existiera, siendo el síntoma más frecuente por el que consultan los pacientes a los médicos”.¹⁷

La participación tanto de fenómenos psicológicos como físicos o biológicos en el dolor es variable según el tipo de dolor y la persona que manifiesta el dolor. Son sinónimos de dolor: nocicepción, algia y sufrimiento.

¹⁶ GUYTON, Arthur & HALL, John, op cit

¹⁷ BORSOOK, David, Lebel, A., y MaPeek, B; *The Massachusetts General Hospital Pain Manual*; New York: Little, Brown; 1996; págs. 661-687.



1.5.1. DEFINICIÓN

Según la Sociedad Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor, se lo define como:

“UNA SENSACIÓN EMOCIONAL CARGADA DE MATICES DESAGRADABLES, QUE SEÑALAN UN REAL O POTENCIAL DAÑO A LOS TEJIDOS, POR EL QUE SE GENERA UNA RESPUESTA CONSCIENTE O INCONSCIENTE. ESTO SE ACOMPAÑA DE REACCIONES QUE TIENDEN A ELUDIR LAS CAUSAS QUE LO PROVOCAN”.¹⁸

“El dolor es una sensación básicamente desagradable referida al cuerpo, que representa el sufrimiento producido por la percepción psíquica de una lesión real, una amenaza de lesión o una fantasía de lesión”.¹⁹

1.5.2. HISTORIA

El dolor representa una de las preocupaciones del hombre desde el principio de la Historia. En el estudio histórico de cualquier civilización encontraremos referencias del dolor.

El hombre prehistórico entendía el dolor asociado a un traumatismo, mientras que, mistificaba el dolor asociado a

¹⁸MacBRYDE, Cyril Mitchell & BLACKLOW, Robert Stanley; *Signos y Sintomas, Fisiología Aplicada e Interpretación Clínica*; Nueva Editorial Interamericana S.A.; 5^{ta} Edición; México; 1073;págs. 45-61.



enfermedades. En las civilizaciones egipcia y babilónica se pensaba que el dolor causado por enfermedad dependía de la influencia divina que era percibida en el corazón. Budistas e hindúes reconocen el dolor como una sensación, con importante componente emocional, que se percibe en el corazón.

Durante la civilización griega, el cerebro pasa a ser el receptor de las sensaciones y del razonamiento, funciones que se pensaba hasta entonces eran desempeñadas por el corazón.

Galeno distingue tres tipos de nervios: los nervios fuertes o motores, los nervios débiles encargados de las sensaciones y los nervios relacionados con la sensación nociceptiva.

Los progresos en los estudios anatómicos y fisiológicos permitieron demostrar en el siglo XIX que la raíz anterior de los nervios espinales es la motora y la posterior la sensitiva.

En la segunda mitad del siglo actual se inició el estudio del dolor desde el punto de vista científico, existiendo en la actualidad un notable incremento de los conocimientos sobre el tema, que comienza en los últimos

¹⁹GUYTON, Arthur & HALL, John, op cit



años a proyectarse en forma de beneficios para el paciente. Este retraso en la obtención de resultados es debido a que hasta los años 70 la investigación se realizaba en animales, centrándose en el aspecto sensorial del dolor y relegando los aspectos emocionales y psicológicos.

En los últimos años se han producido avances prometedores tanto en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de los síndromes clínicos dolorosos, como en el conocimiento de los factores culturales y emocionales del individuo. Todo esto unido al progreso farmacológico que han aportado nuevas sustancias y diferentes presentaciones de las ya conocidas, abre un nuevo horizonte en la lucha frente al dolor.

1.5.3. EL DOLOR EN LA HISTORIA HUMANA

La enfermedad y el dolor han estado unidos con la vida, durante la historia de la humanidad. En restos prehistóricos se han encontrado signos de lesiones óseas como osteomielitis, osteosarcomas, abscesos periodontales, seguramente muy dolorosos, y desde el Paleolítico el hombre viene causando dolor mediante técnicas quirúrgicas no precisamente incruentas, como la trepanación.



Durante milenios el dolor y sus remedios se enmarcaron en una concepción mágica de la enfermedad, aunque para ello se aprovecharan gran cantidad de hierbas, cortezas y raíces, en una especie de farmacopea, donde lo eficaz y lo ineficaz se mezclaban bajo el aura de lo sobrenatural.

Hasta los griegos presocráticos del siglo VI antes de Cristo, las enfermedades y sus tratamientos no se concebían en términos naturales y racionales. Varios siglos de medicina científica se reúnen en los casi 70 libros del *Corpus Hipocraticum*.

A lo largo de 20 siglos los médicos se han enfrentado al dolor con grandes dosis de literatura y superstición, y sólo a partir de la década de 1960, se ha evolucionado del empirismo y la ineficacia al refinamiento terapéutico que se obtiene del conocimiento de la fisiopatología.

1.5.4. HISTORIA DEL MANEJO DEL DOLOR

400 aC. Empédocles, filósofo, científico, y médico de Agrigento, enseña que el cosmos está formado por cuatro elementos fundamentales: Aire, tierra, agua y fuego, concepto ratificado por Hipócrates en donde el equilibrio armónico de estos cuatro humores significa salud y su desequilibrio provoca la enfermedad.



1664 Descartes, indica que el dolor es una propiedad del S.N.C. cuyo comportamiento se parece al de un hilo de seda que lleva estímulos desde la periferia y llega hacia el cerebro, lugar en donde ésta sensación toma conciencia.

1811 Bell y Magendie, demostraron la existencia de los tractos nerviosos como responsables de la conducción de los estímulos sensoriales y motores.

1840 Muller, estableció que el cerebro es el centro de la percepción y de la recepción de toda la información dolorosa que provenía de la periferia.

1846 Morton, demuestra el poder analgésico del éter, como fármaco que es capaz de inhibir el dolor.

1893 Hertz, indica la existencia de los dermatomas, basándose en pacientes afectados con herpes zoster.

1899 Dreser, introduce el ácido acetil salicílico como nuevo fármaco para controlar el dolor con el nombre de Aspirina, droga luego patentada por la casa Bayer de Alemania.



1954 Rexed, descubre en el cuerno posterior de la médula, la vía de entrada al estímulo doloroso dividiendo a ésta estructura nerviosa en diez láminas.

1965 Melzack y Wall, describen la teoría de las compuertas del dolor, indicando que en la médula espinal, existen esclusas o compuertas que permiten que la estimulación nerviosa la atraviese y llegue a los centros superiores.

1971 Martin en Oxford, descubre las endorfinas.

1974 Se crea la Asociación internacional para el estudio y tratamiento del dolor. (IASP)

1976 Jhon Hopkins en Baltimore, descubre los receptores endorfinicos.

1980 El Dr. M. Galindo en Latinoamérica, es el primero en utilizar opiodes por vía espinal.

1987 La OMS publica el primer libro oficial sobre alivio en el dolor de cáncer.

1999-2000 Clonación de receptores endorfinicos.



1.5.5. ORIGEN DEL DOLOR

El dolor puede tener un origen: somático, visceral, neuropático o simpático.

1.5.5.1. DOLOR SOMÁTICO

Es el resultado de una lesión tisular. Se suele describir como desgarrador o en puñalada, generalmente está bien localizado y se inicia por la activación de los nociceptores cutáneos y de los tejidos profundos. Por ejemplo el dolor postoperatorio agudo y las fracturas óseas.

1.5.5.2. DOLOR VISCERAL

También se asocia a lesión tisular, concretamente a infiltración, compresión o distensión de una víscera. Generalmente es un dolor sordo, pobremente localizado y que puede ser referido a otros lugares. Como ejemplo se puede señalar el dolor en el hombro que aparece después de una cirugía laparoscópica.

1.5.5.3. DOLOR NEUROPÁTICO

“Es el resultado de una lesión del sistema nervioso periférico o central (el mismo sistema del dolor que es responsable de la transmisión del dolor agudo). El dolor neuropático tiene, típicamente, un carácter quemante. A menudo se describe como hormigueos o descargas



eléctricas, que se añaden a estado crónico de dolor. Como ejemplos, cabe destacar la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética. El síndrome de dolor regional crónico (dolor mantenido por el simpático, causalgia) se asocia a una serie de signos y síntomas que se desarrollan con el tiempo. Como en el caso del dolor neuropático, se produce un ataque nervioso inicial, tras el cual aparecen una serie de sensaciones dolorosas que van en aumento y que se explican por la descarga continua de los eferentes simpáticos”.²⁰

1.5.6. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor se clasifica en:

Agudo

Crónico

Cáncer

1.5.6.1. DOLOR AGUDO

“El dolor agudo representa un aviso sobre la existencia de una lesión que es necesario diagnosticar y tratar. Se puede considerar como un dolor útil, ya que avisa de la existencia de un proceso y orienta el diagnóstico por su localización, extensión, naturaleza, duración e intensidad. El dolor agudo tiene una finalidad protectora, es un sistema de alerta. Se

²⁰ MacBRYDE, Cyril Mitchell & BLACKLOW, Robert Stanley, op cit



equipara al dolor síntoma o dolor señal. Su tratamiento será el de la causa que lo motiva”²¹.

Clínicamente el **dolor agudo** produce una gran liberación de catecolaminas, provoca (taquicardia, hipertensión, diaforesis, palidez, hiperventilación, ansiedad, midriasis, etc.).

“El dolor agudo se percibe de 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el sistema nervioso central a través de fibras de una alta velocidad de conducción. Dura segundos, minutos o incluso días; pero generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. En la mayor parte de las ocasiones es producido por estimulación nociva, daño tisular o enfermedad aguda; el dolor agudo casi no se percibe en algún tejido profundo del organismo”²².

Entre las principales características que presenta el dolor agudo tenemos:

Corta duración.

Físico.

Cambios en la actividad autonómica más o menos proporcionales a la intensidad del estímulo nociceptivo.

²¹ BARZALLO, Sacoto, Jorge; *Reglas Prácticas para el Anestesiólogo en Quirófanos*; Editorial Universidad de Cuenca - Facultad de Ciencias Químicas; Cuenca - Ecuador; 1995, pág. 275-303.

²² Dolor agudo. URL disponible en <http://www.monografias.com/trabajos14/dolor/dolor.shym#anatom> (fecha de acceso 18 de diciembre 2006)



Curso temporal previsible.

Dolor biológicamente útil pues avisa la existencia de una lesión o enfermedad.

Suele desaparecer cuando se cura la lesión a la que va asociado.

La respuesta al tratamiento es buena.

El estado emocional asociado suele ser la ansiedad.

1.5.6.2. DOLOR CRÓNICO

“Cuando el dolor se cronifica pierde el sentido protector y deja de ser un síntoma para convertirse en una entidad nosológica. El dolor crónico se equipara al dolor enfermedad. En el dolor crónico existen componentes psicoafectivos que facilitan la fijación del dolor, que a su vez producirá en el enfermo y su ambiente un importante estrés físico, emocional, social y económico. Su tratamiento deberá incluir varios aspectos: farmacológico, psicológico y rehabilitador”.²³

Los síndromes de dolor crónico tienen manifestaciones variadas y complejas. Con frecuencia se observan cambios significativos de la conducta cuando un dolor de cualquier etiología persiste durante varios meses.

²³ FITNNESON, Bernard; *Síndromes Dolorosos*; Salvat Editores S.A.; Primera Edición; Barcelona – España; 1963; págs. 13-29.



Son frecuentes la irritabilidad, el insomnio, la dependencia de los miembros de la familia, la dependencia de los fármacos y la falta de motivación.

“El dolor crónico tarda 1 segundo o más en aparecer y aumenta lentamente su frecuencia e intensidad durante segundos, minutos o varios días, persiste más allá del tiempo razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia a un proceso patológico crónico que provoca dolor continuo; se relaciona con las estructuras profundas del cuerpo; no está bien localizado y es capaz de producir un sufrimiento continuo e insoportable”.²⁴

Entre las principales características que presenta el dolor crónico tenemos:

Dolor continuo o recurrente.

Asociado o no a un proceso de enfermedad.

Se mantiene al menos durante seis meses o una vez curada la enfermedad o lesión.

Se repite durante intervalos de meses o años.

Las medidas terapéuticas habituales no son eficaces.

²⁴ MacBRYDE, Cyril Mitchell & BLACKLOW, Robert Stanley, op cit



Si el dolor es persistente suele darse una habituación de la respuesta autonómica.

Aparece un patrón de signos vegetativos (alteraciones de sueño, cambios de apetito, fatiga).

No cumple ninguna función útil para el organismo.

El estado emocional asociado suele ser la depresión.

El dolor crónico, continuo o recurrente, supone una experiencia aversiva constante que varía en intensidad e importancia a través del tiempo, pero que siempre está presente.



1.5.6.3. DOLOR CANCEROSO

El cáncer puede producir dolor de muchas maneras. El tumor puede desarrollarse en los huesos, nervios y otros órganos, causando desde un leve malestar hasta un dolor muy intenso e ininterrumpido. También provocan dolor algunos de los tratamientos para el cáncer, como la cirugía y la radioterapia. A menudo, las personas con cáncer experimentan un sentimiento de temor hacia el dolor, y a ello hay que añadir que médicos y pacientes evitan con demasiada frecuencia la dosis de analgesia adecuada, por un temor infundado a una adicción. El dolor producido por el cáncer puede y debe ser controlado. Siempre y cuando sea posible, la mejor forma de aliviar el dolor es aplicando un tratamiento para el cáncer. El dolor puede disminuir cuando se extirpa el tumor quirúrgicamente o cuando se reduce mediante radiación, pero generalmente se requieren otros tratamientos para aliviar el dolor.

El tratamiento del dolor canceroso es multidisciplinario y puede precisar una intervención farmacológica combinada con consejos, cuidados de enfermería, servicios sociales y religiosos, bloqueo nervioso, cirugía, radioterapia, quimioterapia y asistencia hospitalaria.



1.5.7. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor se inicia con un trauma que a nivel de los tejidos provoca la liberación de:

Prostaglandinas

Cinínógeno

Bradicidina

Tromboxanos

Esta produce edema y liberación de histamina, serotonina, bradiquinina, acetilcolina, degranulación de los mastocitos, etc., que estimulan los nociceptores (receptores del dolor) que están localizados en los tejidos periféricos.

Este trauma, junto con la cadena de acontecimientos señalados, produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (edemas), se liberan proteasas a nivel periférico y promueven la proteólisis e inflamación, se produce exudación del plasma y la presencia de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos.

En las células comienza la activación de la cascada del ciclo del ácido araquidónico que activa la destrucción de los fosfolípidos de la membrana, la misma que lo hace por la presencia de la enzima fosfolipasa. Aumenta la



producción del ácido araquidónico y por efecto de la lipooxigenasa y la ciclooxygenasa, se generan las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Se inicia así otra vía de activación del dolor: la de los hidroximetabolitos y leucotrienos.

En el tejido periférico será en donde las prostaglandinas son las encargadas de reconocer y estimular el dolor, el mismo que es llevado por la fibras nerviosas a sus diversos receptores: mecano receptores (presión, posición, etc.) y nociceptores (dolor).

1.5.7.1. PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS

Las prostaglandinas y leucotrienos son mediadores celulares que no se encuentran preformados en ningún sitio.

Aparecen y desaparecen con el estímulo adecuado. Están relacionados con muchos procesos fisiológicos y tienen un papel fundamental en la inflamación.

Las prostaglandinas son una familia importante compuesta por diferentes compuestos que tienen en común una estructura química con 20 carbonos que venía de la transformación enzimática de los ácidos grasos y, además, es poliinsaturada.



Hoy se sabe que estas sustancias se hallan en todos los tejidos de los mamíferos y líquidos biológicos, son halladas en casi todas las células del organismo, a excepción de los glóbulos rojos.

Para formar prostaglandinas debe actuar la enzima ciclooxigenasa que da una ciclación en un extremo, dando un anillo ciclopentano y el resto de la molécula es oxidada.

Los leucotrienos se obtienen mediante la acción de la enzima lipooxigenasa, porque tiene 3 dobles enlaces conjugados, se sintetizan en los leucocitos y no tienen un ciclo y se parecen más al ácido araquidónico.

1.5.7.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan a través de cinco receptores específicos de membrana ligados a la actuación de la adenilato ciclasa y por tanto, AMPc. Se localizan en diferentes tejidos y dan diferentes efectos según donde se encuentran. Son compuestos con actividad farmacológica importante.



1.5.7.1.2. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

La acción de las prostaglandinas sobre el aparato reproductor se da mediante la PG $F_{2\alpha}$. El semen tiene más cantidad y variedad de prostaglandinas.

También en el aparato reproductor femenino hay gran número de prostaglandinas, son las responsables de la motilidad de las trompas, desplazamiento del óvulo, transporte del semen, papel importante en la menstruación y motilidad uterina.

Son importantes como inductores en el aborto y parto. La PG $F_{2\alpha}$ es producida por el útero e inhibe la producción y liberación de progesterona. En el parto incrementa la motilidad y dilatación del cuello del útero. La PG $F_{2\alpha}$ puede inducir la expulsión del feto en la mitad y principio de la gestación. También son importantes en el sistema cardiovascular porque algunas de ellas son vasodilatadoras y ayudan a que haya una buena canalización de la sangre.

La PG I_2 tiene un papel como antiagregante plaquetario. En la sangre hay Tromboxanos y Leucotrienos que son vasoconstrictores y proagregantes plaquetarios.



En el aparato digestivo, las PG E₂ y PG I₂ tienen un papel importante en la motilidad, aumenta el peristaltismo y la movilidad. La PG I₂, además, tiene un papel protector muy importante sobre la mucosa gástrica y controla el exceso de secreción ácida, aumenta la secreción de moco, ayuda a la cicatrización de úlceras o lesiones.

En el riñón, las prostaglandinas hacen una buena irrigación y aumenta la filtración glomerular (PG I₂ y PG E₂).

Los tromboxanos y los leucotrienos son vasoconstrictores. La síntesis de prostaglandinas no debe parar nunca porque asegura el funcionamiento del riñón.

Las prostaglandinas también son muy importantes en los procesos inflamatorios porque actúan dando vasodilatación y edema y extravasación de plasma y migración de células en el tejido inflamado y se libera por células que participan en respuesta inflamatoria.

Mastocito → PG D₂.

Macrófago → PG E₂.

Plaquetas → Tromboxanos y PG I₂.



1.5.7.1.3. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos también son muy importantes en los procesos inflamatorios, y se liberan por células que participan en la respuesta inflamatoria.

Neutrófilos, Macrófagos y Eosinófilos en menor proporción → LT B₄.

Mastocitos, Monocitos y Eosinófilos → LT C₄, LT D₄.

El LT B₄ es un importante mediador de la inflamación debido a sus acciones quimiotácticas y activadoras de los fagocitos, también favorece la unión de los neutrófilos al endotelio vascular.

Los LT C₄, LT D₄ son los componentes activos de la sustancia de reacción de la anafilaxia, poseen acción vasoconstrictora, que puede intervenir en el asma, también contraen el músculo liso gastrointestinal, vascular y las arteriolas coronarias y los vasos de la piel, contribuyen al desarrollo del edema en la inflamación.

“El LT E₄ tiene acciones similares a LT C₄, LT D₄, pero es menos potente en algunos tejidos”.²⁵

²⁵ CLARK, Wesley, BRATER, Graig, JOHNSON, Alice; *Farmacología Médica GOTH*; Ediciones Mosby; 13ª Edición; España; 1993, págs. 220-231



1.5.7.2. TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO

Los nociceptores son receptores celulares, estructuras u órganos sensoriales que captan el dolor u otras sensaciones desagradables y lo transmiten a las neuronas sensitivas de los nervios periféricos. El nociceptor suele ser la fibra aferente sensorial primaria o terminación nerviosa libre, relacionada con la nocicepción. El término nociceptor se refiere tanto a la fibra nerviosa aferente como a su receptor. Los nociceptores se encuentran en muchos tejidos corporales como la piel, vísceras, vasos sanguíneos, músculo, fascias, tejido conectivo, periostio y meninges. Los demás tejidos corporales apenas cuentan con terminaciones nociceptivas.

En la analgesia interesan los nociceptores que están cubiertos por las células de Schwann y son llevados por los axones hasta el cuerno posterior de la médula por fibras diferentes que se clasifican en:

Fibras A (Alfa, Beta, Gamma y Delta)

Fibras B

Fibras C



En resumen las fibras del dolor para ascender al tálamo tienen dos vías:

Neoespinotalámica

Paleoespinotalámica

La vía **neoespinotalámica** es la más externa y es la responsable de la intensidad, el sitio y la localización del dolor.

“Las fibras rápidas para el dolor de tipo A-delta transmiten básicamente esta sensación en la modalidad térmica aguda y mecánica. Acaban sobre todo en la lamina (lamina marginal) de las astas dorsales, y allí excitan las neuronas de segundo orden pertenecientes al fascículo neoespinotalámico. Estas células dan origen a unas fibras largas que cruzan de inmediato hacia el lado opuesto de la médula a través de la comisura anterior y a continuación giran en sentido ascendente, dirigiéndose hacia el encéfalo por las columnas anterolaterales”.²⁶

En cambio la interna o vía **paleoespinotalámica** es aquella que solamente indica en forma rutinaria, al sistema límbico para que éste haga efectiva una respuesta endocrina de liberación de catecolaminas, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, etc.

²⁶ GUYTON, Arthur & HALL, John, op cit



Finalmente el dolor llega a la corteza cerebral en la región frontal y se impregna en el área somestésica que es el lugar en donde **“el dolor toma conciencia”**.

Trasmite el dolor procedente de las fibras periféricas de tipo C dotado de un carácter lento crónico, aunque también transporta algunas señales correspondientes a las fibras de tipo A-delta. En esta vía, dichas fibras periféricas acaban en la médula espinal casi en su integridad entre las láminas II y III de las astas dorsales, que en conjunto reciben el nombre de *sustancia gelatinosa*. A continuación, la mayoría de las señales atraviesan una o mas neuronas complementarias de axón corto dentro de las propias astas dorsales antes de entrar sobre todo en la lámina V, todavía en el asta dorsal. Aquí, las últimas neurona de la serie dan origen a unos axones largos que en su mayor parte se reúnen con las fibras de la vía para el dolor rápido, atravesando primero la comisura anterior en su camino hacia el lado opuesto de la médula, y ascendiendo después hacia el encéfalo por la vía anterolateral.



1.5.8. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

El modo en que el paciente describe su dolor nos aportará información sobre dos componentes de éste. En primer lugar, la naturaleza del dolor debido a un proceso específico tiende a ser descrita de forma similar por diferentes pacientes, por lo que la calidad del mismo parece ser única. En segundo lugar, la riqueza de la descripción está relacionada con la constitución emocional del paciente, su estrato cultural y con la importancia del dolor.

En la práctica clínica se concede gran importancia a la localización del dolor y a sus características que permiten al médico realizar un correcto diagnóstico etiológico. Por ejemplo, la ciática secundaria a una hernia discal, es referida como una corriente eléctrica o una puñalada en la nalga que se irradia hasta la rodilla o el tobillo. El dolor del infarto de miocardio se describe como una sensación de opresión sobre el pecho. En general, para cada localización del dolor existen una serie de adjetivos utilizados en su descripción.



1.5.8.1. DOLOR CUTÁNEO

La piel contiene más terminaciones nerviosas sensitivas que cualquier otro órgano del cuerpo, lo que permite localizar las lesiones con precisión. Para la descripción del dolor cuando está afectada la piel se suelen utilizar las palabras cortante o quemante, mientras que si están afectados los vasos sanguíneos, se utiliza el término pulsante. Las lesiones que afectan a las terminaciones nerviosas de la piel producen un dolor de tipo comezón, hormigueante, punzante o en forma de escozor. Cuando se presentan alteraciones durante el proceso de reparación de los troncos nerviosos se produce un dolor quemante en el área de distribución del nervio.

1.5.8.2. DOLOR SOMÁTICO PROFUNDO

El dolor producido por los procesos articulares agudos está bien localizado, siendo descrito como agudo opresivo, tirante y pulsante. En los procesos articulares crónicos, se experimenta un dolor de tipo sordo al que se superpone otro de carácter lancinante condicionado por los movimientos de la articulación. La estimulación nociceptiva de una articulación, puede dar lugar a la contracción de los músculos que rodean a la articulación, al estar inervados por los mismos segmentos espinales, manifestándose



como rigidez e hipersensibilidad de los músculos periarticulares, que se acompaña de hiperalgesia de la región cutánea correspondiente.

El dolor de origen óseo no está tan bien localizado como el de origen articular. Es descrito como un dolor profundo, que puede ser pulsante cuando se acompaña de fenómenos inflamatorios. El dolor de origen muscular está mal localizado y se describe como un dolor mate.

Los estudios realizados en cuanto a la sensibilidad, muestran que el periostio es el tejido más sensible, seguido por los ligamentos, tendones y fascias. Los vientres musculares son los menos sensibles.

1.5.8.3. DOLOR VISCERAL

En presencia de inflamación la pleura, el pericardio y el peritoneo dan lugar a un dolor importante que varía en intensidad con el movimiento y que se describen como una puñalada, lancinante, cortante u opresivo.

A nivel intestinal se origina un dolor de tipo mordiente ante una perforación, o bien otro de carácter intermitente conocido como cólico ante una distensión o una obstrucción. Los dolores de tipo cólico se presentan también en otras estructuras distensibles del interior del



abdomen tales como la vesícula biliar, los conductos biliares y los uréteres. En el caso de la vejiga urinaria, la obstrucción del flujo produce la dilatación de la misma con sensación de dolor opresivo que puede alcanzar niveles insoportables.

Los estudios realizados en cuanto a la sensibilidad de las diferentes vísceras muestran que las serosas son las más sensibles, seguidas de las paredes de los órganos huecos. Los órganos parenquimatosos suelen ser insensibles al dolor.

En el dolor abdominal debemos tener en cuenta que la estimulación nociceptiva de una víscera, como por ejemplo el uréter, dará lugar a la contracción de los músculos de la pared abdominal inervados por los mismos segmentos espinales, conociéndose a este fenómeno como reflejo visceromotor. Este hecho es el responsable de la "defensa muscular", un importante signo de irritación visceral en la exploración del abdomen.

1.5.8.4. DOLOR ISQUÉMICO

El dolor que se produce en el miocardio como consecuencia de la isquemia se describe como constrictivo u opresivo, adjetivos a los que se añaden en ocasiones terrorífico u horrible.



1.5.8.5. DOLOR ORIGINADO EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las causas pueden estar en relación con lesiones o enfermedad de los nervios periféricos, como compresión, irritación, apraxia o enfermedades infecciosas o metabólicas, mezclándose con trastornos sensoriales y motores diversos y con una distribución que permite localizar el nervio o raíz o plexo afectados. En otras ocasiones pueden estar en relación con lesiones o enfermedades del sistema nervioso central, bien a nivel de la médula o bien a nivel cerebral y que afectan a regiones más extensas del cuerpo, denominándose dolor central. Tal es el caso del dolor talámico secundario a un ACV y cuya distribución coincide con el hemicuerpo parético.

1.5.9. PERFIL DEL DOLOR

Las características del dolor, como se experimenta y notifica, son producto de determinantes fisiológicas y psicológicas. Las **determinantes fisiológicas** incluyen naturaleza de los estímulos físicos que llegan a los receptores, respuestas características de los receptores y fibras aferentes, nivel de conocimiento y capacidad de los sistemas sensitivos discriminadores para analizar la descarga. Las **determinantes psicológicas** incluyen



factores como significado de la experiencia somestésica en términos de sufrimiento, influencias de experiencias pasadas y de las fuerzas culturales y sociales, ambiente y circunstancias psicológicas del individuo en ese momento, nivel de atención del paciente, y capacidad de éste para comunicarse verbalmente.

El perfil del dolor abarca seis dimensiones que reflejan la influencia de los procesos fisiológicos y psicológicos subyacentes. La caracterización de cualquier experiencia dolorosa requiere exploración de todas estas dimensiones.

Estas son:

Aspectos topográficos, localización corporal.

Aspectos cuantitativos, intensidad.

Aspectos temporales, cronología.

Aspectos cualitativos, lenguaje descriptivo.

Aspectos fisiológicos acompañantes, procesos fisiológicos espontáneos que agravan o alivian el dolor.

Aspectos de conducta y psicológicos, conducta producida por el dolor o relacionada con éste y significado psicológico del dolor.



1.6. ANALGESIA

Etimología: La palabra compuesta **analgesia** procede del griego **a-** carencia, negación, y **algos**, dolor.

Por lo tanto, define a la analgesia como la falta o supresión de toda sensación dolorosa, sin pérdida de los restantes modos de la sensibilidad, es decir, es una condición en la cual se perciben los estímulos nociceptivos pero no se interpretan como dolor, por lo común va acompañada de sedación sin pérdida de la conciencia.

1.6.1. TIPOS DE ANALGESIA

1.6.1.1. ANALGESIA SISTÉMICA

Para poder tratar adecuadamente el dolor, en primer lugar es necesario diagnosticar la causa que lo produce, ya que tanto el fármaco como la técnica más indicados pueden variar dependiendo de la etiología. En segundo lugar es preciso valorar el estado general del paciente, la presencia o no de enfermedades concomitantes, o de circunstancias añadidas que puedan influir en la experiencia dolorosa de cada persona. Es importante recordar que el planteamiento terapéutico en un enfermo con dolor debe individualizarse siempre. En concreto, de cara al tratamiento de un cuadro doloroso en un paciente



ingresado en una unidad de cuidados intensivos, habrá que tener en cuenta en primer lugar si se trata de un postoperado, un politraumatizado o un enfermo; por otro lado es importante valorar el estado hemodinámico del paciente, el estado de conciencia, si existe insuficiencia renal o hepática, si padece algún trastorno de la coagulación, etc., circunstancias que pueden indicar o contraindicar el uso de determinados fármacos; además en muchos de estos pacientes, por ejemplo en aquellos conectados a ventilación mecánica, la agitación puede hacer parecer que precisan dosis mayores de analgesia; en estos casos es útil la asociación de sedantes.

Teniendo en cuenta las causas y el tipo de paciente, se puede elegir el fármaco más específico en cada caso, así como la vía de administración que proporcione el mayor efecto analgésico (según la intensidad del dolor) con los mínimos efectos secundarios. Los analgésicos se administrarán de forma regular, no a demanda, comenzando el tratamiento con el fármaco más débil al que pueda responder el dolor. Si es preciso se pueden emplear combinaciones de fármacos que se potencien entre si, disminuyendo las dosis necesarias y así los efectos indeseables.



1.6.1.2. ANALGESIA LOCOREGIONAL

Es el grupo de técnicas opuesto a las de analgesia sistémica, en el sentido en que la analgesia afectará solamente a aquel territorio concreto donde sea precisa. Se trata de técnicas invasivas, ya que es preciso depositar el analgésico en zonas cercanas a las estructuras nerviosas que transmiten el dolor, lo que implica en general uno u otro tipo de punción.

1.6.1.3. ANALGESIA PERIDURAL Y ESPINAL

Tanto la analgesia peridural como la espinal han llegado a ser una técnica de primera línea en el manejo del dolor postoperatorio y del dolor crónico de tipo oncológico. La actividad analgésica se debe a la unión de la droga a receptores opioides ubicados en la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal.

Administrados por vía peridural pueden:

1. Atravesar la duramadre y llegar al LCR, y de allí a la médula;
2. Ser absorbidos por el plexo venoso peridural y alcanzar la circulación sistémica; y
3. Ser absorbidos por tejido adiposo peridural.



La absorción vascular, penetración dural, latencia y duración de la analgesia dependen de las propiedades fisicoquímicas del opioide: peso y estructura molecular, pK, afinidad por el receptor y solubilidad lipídica, siendo esta última la más importante. Mientras más lipofílico el opioide, más rápido traspasa la duramadre y más rápido se inicia la analgesia.

La gran ventaja de la analgesia con opioides en relación al uso de anestésicos locales por estas vías, es la ausencia de compromiso simpático y de bloqueo motor lo que disminuye el peligro de hipotensión postoperatoria. Las desventajas son la retención urinaria y la depresión respiratoria.



1.6.1.4. ANALGESIA PREVENTIVA

“Este concepto, que deriva del inglés “pre-emptive analgesic” implica que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso previene o reduce el dolor ulterior. Estudios demostraron que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso era más efectivo que la misma dosis administrada posteriormente”.²⁷

1.6.2. ANALGÉSICOS

1.6.2.1. ANALGÉSICOS MENORES (NO OPIÁCEOS)

Comprenden paracetamol, aspirina y AINES, etc., la mayoría para ser administrados por vía oral. Tienen un "techo" analgésico, es decir, que por encima de la dosis máxima no tienen mayor eficacia analgésica. Su asociación a codeína con o sin cafeína, aumenta algo este "techo". No son adictivos, pero su uso en dosis masivas o continuado no está desprovisto de efectos adversos potencialmente graves (intoxicaciones, nefropatía por analgésicos, síndrome confusional en el anciano, IR en el cirrótico, asma y reacciones de hipersensibilidad, gastropatía por AINE, etc.).

²⁷ Analgesia. URL disponible en <http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Intensivo/articulos/papers/analgesia.html> (fecha de acceso 16 de diciembre 2006)



1.6.2.2. ANALGÉSICOS MAYORES (OPIÁCEOS)

Se trata de los analgésicos opiáceos o narcóticos, los cuales producen analgesia mediante su unión a varios receptores específicos del SNC y, posiblemente, también del periférico. Pueden ser productos naturales derivados del opio o sintéticos similares a la morfina. Generalmente son considerados de elección para el tratamiento del dolor agudo muy importante y del dolor crónico canceroso. A diferencia de los analgésicos menores, no presentan "techo" analgésico, por lo que la dosis máxima sólo está limitada por los efectos adversos.

1.6.2.3. ESCALERA ANALGÉSICA

Desde 1986, la Organización Mundial de la Salud propone el uso de este esquema terapéutico para aliviar el dolor relacionado con el cáncer. El primer peldaño lo forman los analgésicos no narcóticos. Los opiáceos débiles representan la segunda línea y la "escalera" termina en la morfina y el resto de los opiáceos mayores. Si bien el esquema es válido en general, un buen número de clínicos tienden a pasar directamente del primer al tercer escalón o a sustituir el segundo por combinaciones de los dos primeros (por ejemplo., paracetamol y codeína o aspirina y codeína). Los analgésicos adyuvantes y las medidas no



farmacológicas desempeñan su papel en cualquier peldaño. (ANEXO 2)

1.7. DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO® AMPOLLAS

1.7.1. COMPOSICIÓN

Cada ml contiene: Clorhidrato de D-propoxifeno 37,5 mg; vehículo, c.s.

1.7.2. ACCIÓN E INDICACIONES

La acción de Acrogésico ampollas es únicamente analgésica, por esto solo se recomienda su empleo en el tratamiento de los estados dolorosos intensos de naturaleza aguda o crónica.

Su gran tolerancia permite su empleo en diversos desórdenes que provoquen dolor.

Puede ser asociado a otros analgésicos para potencializar su efecto.

Para uso intramuscular solamente.



1.7.3. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes o presencia de discrasias sanguíneas.
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

1.7.4. PRECAUCIONES

Dosis masivas de Acrogésico inyectable son capaces de producir confusión mental, convulsiones y coma.

1.7.5. ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

Una ampolla diaria por vía intramuscular pudiendo aumentarse la dosis hasta 3 ampollas diarias según las necesidades.

1. 8. ALBAHACA (*Ocimum basilicum* L.)

1.8.1. HISTORIA

Parece ser originaria de la India y Oriente próximo. La etimología de su nombre no está muy clara, aunque algunos lo hacen derivar del vocablo griego ***basilicum***, que en griego quiere decir regio o real, que parece provenir del perfume que se extraía de la planta para la familia real bizantina.

Sin embargo, el término podría tener un origen más antiguo ya que en India se lo denomina hierba real, y se



consagraba a Vishnú. Se utilizaba en numerosos rituales religiosos. Hoy en día, es costumbre en la tradición india plantar la albahaca como símbolo que trae amor y felicidad a todos los miembros de la familia.

“Antiguamente se decía que para recoger la albahaca se debía lavar primero la mano en tres fuentes, pero esta cosecha solo debía ser hecha por mano masculina y sin la intervención de un instrumento de hierro”²⁸.

Dioscórides dice: “El Ocimo es yerba muy conocida: la cual comida en gran cantidad, debilita la vista. Es lenitiva del vientre, mueve ventosidades, provoca la orina, y acrecienta la leche, empero digiérese con dificultad”.

Laguna indica al respecto: “Mas el Ocimo, es nuestra vulgar albahaca, de la cual se hallan tres diferentias. Porque una produce las hojas anchas, luengas, grassas, y quasi como aquellas del toronjil: por donde algunos Árabes llamaron a esta especie, Citrea o Citriata. Otra las haze menores que aquestas, empero mayores harto que la especie tercera, a la que llamo Serapion *Ozimum Gariophilato*, por ser la mas olorosa de todas. Ay muy gran dissension entre Dioscórides, Plinio, y Galeno, sobre las

²⁸ Albahaca. URL disponible en www.eva.com.uy/eva/canales/cocinas/especias/template.asp (fecha de acceso 22 de enero 2007)



facultades del Ocimo se puede aplicar por de fuera, para resolver y madurar”.

“Culpeper dice que es una hierba bajo el dominio de Marte y bajo el signo Escorpio, y la recomienda como contraveneno. En la India la albahaca se considera una planta sagrada tanto para Krishna como para Vishnú, por lo que en la mayoría de los hogares hay una planta, lo cual contribuye probablemente a desinfectar el aire y repeler los insectos, aunque la finalidad de tenerla sea mas bien religiosa, para proteger el espíritu de la familia”.²⁹

1.8.2. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES

Familia: Lamiaceae

Nombre científico: *Ocimum basilicum* L. (ANEXO 3)

Nombre común: Albahaca, basílica, alhabaga

Lugar de origen: Asia, y mas concretamente de la India, y se cultiva desde la antigüedad en toda la cuenca mediterránea.

Variedades: Hay entre 50 y 60 variedades de albahaca, pero dos tipos se encuentran habitualmente en el mercado: el de hoja pequeña y el de hoja grande.

²⁹ BERDONCES, Joseph; *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*; Ediciones Tikal; Tomo 1; pág. 92



Etimología: Deriva del vocablo griego **oxis** que significa rápido, en referencia a su crecimiento. Otros insisten en que derivaría de **oza** u olor, por razones evidentes. Quizás es más romántico el origen de **basilicum**, que en griego quiere decir regio o real.

Forma: Hierba anual de hasta 1 m de altura.

Hojas: Haz de color verde pálido por encima, son ovales, lanceoladas, aladas, ciliadas y dentadas, opuestas de hasta 5 cm., largamente pecioladas, y presentan en el envés unas células oscuras que contienen el aceite esencial.

Tallos: Tallos rectos y múltiples, redondeados por debajo y cuadrangulares por arriba.

Flores: Flores agrupadas en espigas de verticilos poco densos, formados por 6 flores cada uno. Cáliz pentalobular con el margen ciliado. Corola de hasta 1 cm, blanca o rosada, con los estambres blancos. Labio superior cuadrilobulado e inferior entero.

1.8.3. ORIGEN / EXTENSIÓN

India, Asia tropical, Islas del Pacífico.



“Hace más de 4000 años que la albahaca salió de la India para propagarse por Asia y llegar a Egipto, de donde remontó hasta Roma, extendiéndose ampliamente por la Europa meridional. No llegó a Inglaterra hasta el siglo XVI y a América hasta un siglo más tarde, con los primeros emigrantes”.³⁰

1.8.4. HABITAT

Costa y Sierra hasta 1000 m.s.n.m.

1.8.5. ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Propagación: Por semillas poco enterradas que necesita buena luz para germinar. Conserva su poder germinativo hasta 5 años. Mejor sembrarla después del invierno. En semillero se protege con paja o un cristal. Si sembramos las semillas a pleno campo lo haremos a finales de abril y mayo. Trasplantar cuando tengan 10 cm de altura, aproximadamente a los 40 días de su nacimiento preferiblemente en día nublado o a la caída de la tarde, humedeciendo el terreno antes del trasplante. También podemos trasplantarlas a una maceta. Antes de la siembra recomiendo poner las semillas en maceración con agua y vinagre 2 horas.

³⁰ Albahaca. URL disponible en www.lavidaencasa.com/RECETARIO/alimentos/albahaca.htm (fecha de acceso 11 de noviembre 2006)



Fertilización: Agradece mucho el estiércol, especialmente el de gallina.

Floración: Desde junio hasta septiembre

Recolección y secado: Para fines medicinales y culinarios recolectar antes de que las flores se abran. Para destilaciones cuando la floración está avanzada. No deben cosecharse en horas de fuerte calor, es mejor por la mañana a primera hora.

Se cortan las hojas y tallos cuando comienzan a formarse los capullos florales. Las ramas se secan en manojos flojos o se extienden, formando capas delgadas, en recipientes ubicados en un lugar fresco y bien ventilado o con calor artificial a una temperatura máxima de 40 °C.

El secado rápido y a la sombra. Nunca al aire libre

Recolección y conservación: Las hojas y sumidades florales deben recogerse en verano. Deberán secarse a la sombra y guardarlas en un recipiente de vidrio bien cerrado.



1.8.6. USOS

Condimento / Especies [hoja]. Las hojas secas trituradas y mezclada con otras hierbas se usan para sazonar comidas. Se puede tomar fresca en las ensaladas.

Medicinal [hoja, flores]. La infusión favorece la digestión y evita los espasmos gástricos, vómitos o malestar intestinal, estimula la producción de leche en madres lactantes, para inflamaciones, llagas o mal aliento de la boca, fortalece el cabello y contribuye a preservarlo de la caída. Es considerada estimulante, tónico, carminativo, febrífugo, expectorante, diurético, digestivo, laxante, vermífugo, analgésico, **antidiarreico**, antiemético, antiespasmódico, sedante, ayuda en el parto, calmante de las picaduras de los insectos.

Según las usuarias advierten una mejoría casi completa en **la menstruación dolorosa** en el transcurso de 1 a 2 horas, luego de haber administrado la droga (hojas) en forma de infusión.

1.8.7. NUTRICIÓN

Por 100 g. de albahaca tierna:

Calorías: 27 Kcal.



Proteínas: 2,5 g.

Sodio: 4 mg.

Grasas saturadas: 0,0

Grasas monoinsaturadas: 0,1 g.

Grasas poliinsaturadas: 0,4 g.

Calcio: 154 mg.

Hierro: 3,2 mg.

Magnesio: 81 mg.

Fósforo: 69 mg.

Potasio: 462 mg.

Vitamina A: 3864 UI

Vitamina C: 18 mg.

1.8.8. COMPONENTES ACTIVOS

Aceite esencial (de 0.2 a 1%): Linalol, Metilcavicol,
Acetano de linalilo, Cíñelo, Estragol, Pineno, Eugenol,
Alcanfor.

Taninos (4%)

Saponinas y otras sustancias



1.8.9. PROPIEDADES ETNOMÉDICAS

La decocción se utiliza en enjuagues bucales y en gargarismos para eliminar las inflamaciones de las encías y de la garganta; también se utiliza como estimulante y sudorífico, contra la inflamación intestinal, vértigos, vómitos y espasmos.

Las hojas frescas se frotan sobre las picaduras de insectos para reducir el prurito y la inflamación.

Estimula la secreción láctea de las madres que están amamantando, regulariza las menstruaciones y estimula la corteza suprarrenal. La infusión es usada como calmante, diurético, carminativo y contra enfermedades de las vías respiratorias superiores, tos, tos ferina e inflamación de vías urinarias, y para expulsar gusanos intestinales.

El jugo se usa contra tos, dolor de oído, problemas de la piel y mordeduras de serpientes.

Las hojas secas trituradas y machacadas en grasa sin sal ni manteca de cerdo, se transforman en una pomada utilizada en las afecciones de los labios, párpados y pezones lastimados.

El polvo de sus hojas hace estornudar y aumenta las secreciones mucosas.



El aceite se utiliza contra la depresión, el agotamiento nervioso y la fatiga mental, se usa también como repelente de insectos.

1.8.10. PREPARACIONES

Infusión: Se elaboran al 1-2%, es decir, empleando de 10 a 20 g por litro, en caso de problemas digestivos.

Alcoholatura: Es vulneraria y se hace a partir de las hojas frescas.

Aceite esencial: se puede administrar como antiséptico por vía oral a razón de 2 a 3 gotas, dos o tres veces al día, disueltas en una tisana.

Tintura madre: 40 gotas, tres veces al día.

1.8.11. EFECTOS SECUNDARIOS

La esencia pura puede producir irritación de mucosas y, en dosis muy altas, tiene efectos narcóticos. El aceite esencial no debe emplearse ni externa ni internamente durante el embarazo.

Comentario:

Se dice que la mujer es como la albahaca: que si no se la estruja no se le extrae la fragancia. Pero la verdad es



que si queréis inhalar la exquisita fragancia de esta planta no tenéis mas que apretar un poco sus hojas.

CAPITULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. MATERIALES

Ratones Machos Swiss Albinos de 22 a 30g

Balanza Analítica marca OHAUS®, capacidad 600X0.1 g

Baño María MEMMERT, sensibilidad 0.1°C. (0-100°C)

Baño María NEW LINE (37°C)

Papel Periódico

Shaker marca NEW BRUSWICK SCIENTIFIC

Botellas de Vidrio

Papel Filtro

Embudos

Soporte para Embudos



Soporte de Hierro

Anillo de Hierro

Pinzas para Tubos

Tubos de Ensayo

Gradilla para Tubos

Estufa marca MEMMERT, sensibilidad 1°C (30-200°C)

Varillas de Vidrio

Vasos de Precipitación: 150, 250, 600 ml.

Espátulas

Probetas de 100 ml.

Matraz de Aforo de 100ml

Pipetas serológicas: 1, 2, 5 y 10 ml.

Embudo de Separación

Frascos Ámbar

Lámpara de Alcohol

Percolador

Bolas de Cristal



Algodón

Pilón

Cronómetro CASIO

Cajas de Cartón

Jaulas de Metal

Abastecedores de Agua

Jeringas de Insulina

Jeringas de Tuberculina

Catlón 18

Gasa

Cámara Digital SONY

Guantes

Fundas



2.2. REACTIVOS

Hojas Secas de *Ocimum basilicum* L.

Alcohol al 70%

Agua

Agua Destilada

Ácido Clorhídrico al 5%

Cloroformo

Sulfato de Sodio Anhidro

Hidróxido de Amonio

Solución Semisaturada de Cloruro de Sodio

Ácido Clorhídrico al 1%

Ninhidrina

Cloruro Férrico al 1%

Limaduras de Magnesio

Ácido Clorhídrico concentrado

Anhídrido Acético

Ácido Sulfúrico concentrado



Hidróxido de Sodio al 5%

Reactivo de Kedde

Reactivo de Dragendorff

Reactivo de Marmé

Reactivo de Mayer

Reactivo de Wagner

Alcohol Amílico

Reactivo de Fehling

Dimetil-sulfóxido (DMSO)

Éter etílico

Tintura de Albahaca al 10%

Ácido Acético al 3%

Suero Fisiológico. Rinsol®, LOTE: 1458

Agua destilada. Lab. Sanderson S.A. LOTE:05081942

Dextropropoxifeno. Acrogésico® en Ampollas, LOTE:
60542-6

Papaverine Hydrochloride en Ampollas, fabricado por
American Regent, INC. SHIRLEY, NY 11967, LOTE: 5488



Aceite de ricino LOTE: 6411

2.3. TÉCNICAS

2.3.1. RECOLECCIÓN Y SELECCIÓN MATERIAL VEGETAL

Se recolectó las partes aéreas de la planta de forma manual y en horas tempranas de la mañana, en el mes de noviembre (2006) en el sector de Naranjal, provincia del Guayas.

Luego se procedió a la selección de las partes de interés, hojas y eliminación de las materias extrañas, otras especies de plantas e impurezas mecánicas, que se llevaron inmediatamente al laboratorio para su posterior estudio.



2.3.2. SECADO

2.3.2.1. MÉTODOS DE SECADO

El secado es la etapa más crítica e importante. En general se secan todas las plantas (hojas) a excepción de aquellas que se va a extraer aceites esenciales, tinturas homeopáticas y algunos extractos.

2.3.2.2. MÉTODO NATURAL

2.3.2.2.1. DESECACIÓN AL AIRE LIBRE

La planta se secó en un lugar cubierto con techo, pues se debe evitar el secado al sol directo porque la luz ultravioleta puede alterar los principios activos, volatilizarlos y perder sobre todo las esencias, además puede alterarse el color y aspecto de la droga.

La aireación fue constante, porque es importante que el aire humedecido por la evaporación del agua que se libera de la planta a secar sea renovado.

El tiempo de secado varía según la planta, la aireación que reciba durante el proceso, la temperatura y humedad del aire, y generalmente es mayor a ocho días. En el caso de la planta en estudio, el tiempo de secado fue de tres



semanas. El contenido de humedad de las hojas de albahaca fue de 11%.

2.3.2.3. MÉTODO ARTIFICIAL

El secado con calor artificial permite un control de la temperatura, de la humedad ambiental y del tiempo que dura la operación.

2.3.3. PULVERIZADO Y TAMIZADO

Para la pulverización de la planta se empleó un mortero de porcelana, y una vez obtenido el tamaño de la partícula necesario (no menor a 3mm) se procedió a tamizar empleando un colador de cocina.

2.3.4. PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO

Pesar 50g de planta seca y triturada.

Macerar con 150ml de etanol 70° por 24 horas a 25°C en el Shaker.

Filtrar en caliente. (ANEXO 4)



2.3.5. ANÁLISIS FITOQUÍMICO

2.3.5.1. MARCHA FITOQUÍMICA

“El objetivo de la marcha fitoquímica es efectuar el estudio químico de las plantas para detectar varias clases de sustancias vegetales presentes en ellas como: alcaloides, flavonoides, saponinas, quinonas, taninos, compuestos fenólicos, triterpenos, esteroides, leucoantocianidinas, y cardiotónicos; que son las sustancias que con mayor frecuencia se ha comprobado que tienen relación con actividades biológicas específicas o que se utilizan como materias primas para el desarrollo de productos farmacéuticos”.³¹

La marcha fitoquímica se realizó según los flujogramas propuestos por Martínez A. (ANEXO 5, 6, 7, 8, 9, 10)

³¹ MARTINEZ, A., et al., *Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica*. Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia. Medellín. Colombia.



2.3.5.1.1. ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES A- E PARA IDENTIFICAR METABOLITOS PRESENTES EN LA DROGA

2.3.5.1.1.1. AMINOÁCIDOS - ENSAYO DE NINHIDRINA

Ensayo: Tomar 2ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir 2ml de la solución de ninhidrina al 2% en agua. Calentar la mezcla 5-10 minutos en baño de agua.

Interpretación de resultados: la aparición de color azul violáceo en el tubo después del calentamiento indica prueba positiva.

2.3.5.1.1.2. COMPUESTOS FENÓLICOS - ENSAYO DEL FeCl_3

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir una gota de tricloruro férrico al 1% en agua o alcohol.

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones violeta, verde, o azul se considera prueba positiva.

Referencia: 0.5ml de solución patrón de ácido tánico



2.3.5.1.1.3. TANINOS - ENSAYO DE LA GELATINA-SAL

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir 10ml de solución gelatina-sal.

Interpretación de resultados: la formación de un precipitado indica prueba positiva. Centrifugar si es necesario.

2.3.5.1.1.4. FLAVONOIDES - ENSAYO DE SHINODA

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir algunas limaduras de Magnesio y sujetar el tubo con una pinza. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo, unas gotas de ácido clorhídrico concentrado (37%).

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones naranja a violeta es prueba positiva.

Referencia: 0.5 ml de solución patrón de morina

2.3.5.1.1.5. TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES - ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD

Ensayo: Tomar 0.5ml de muestra clorofórmica en un tubo de ensayo limpio y seco. Añadir 0.5ml de anhídrido



acético. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo una gota de ácido sulfúrico concentrado.

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones violeta, verde, o azul se considera prueba positiva.

2.3.5.1.1.6. QUINONAS - ENSAYO DE BORNTRANGER

Ensayo: Tomar 2ml de muestra clorofórmica. Adicionar 1ml de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amonio al 5% en agua. Agitar mezclando las fases y dejar en reposo hasta la separación de las fases.

Interpretación de resultados: si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado (++) o rojo (+++) el ensayo se considera positivo.

2.3.5.1.1.7. CARDIOTÓNICOS - ENSAYO DE KEDDE

Ensayo: Tomar 1ml de muestra y evaporar a sequedad. Redisolver en 1ml de alcohol. Añadir 0.5ml de reactivo de Kedde recién preparado (mezcla en partes iguales de las soluciones A y B).

Interpretación de resultados: se considera prueba positiva si aparece una coloración púrpura o violácea.



Referencia: 1ml de hidróxido de potasio al 5% en alcohol.

2.3.5.1.1.8. ALCALOIDES - ENSAYO DE DRAGENDORFF

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Dragendorf.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

2.3.5.1.1.9. ALCALOIDES - ENSAYO DE MAYER

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Mayer.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++)

2.3.5.1.1.10. ALCALOIDES - ENSAYO DE WAGNER

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver



el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua.

Añadir 3 gotas del reactivo de Wagner.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

2.3.5.1.1.11. ALCALOIDES - ENSAYO DE MARMÉ

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Marmé.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++)

2.3.5.1.1.12. OTROS ENSAYOS CONFIRMATORIOS PARA ALCALOIDES

2.3.5.1.1.12.1. ENSAYO CON SOLUCIÓN DE TANINOS

Ensayo. Evaporar 2 ml del extracto, acidificar con 1 ml de HCl al 1% y añadir 3 gotas del reactivo de taninos.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).



2.3.5.1.1.12.2. ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOWOLFRÁMICO

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas de ácido fosfowolfrámico.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

2.3.5.1.1.12.3. ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOMOLIBDICO

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas de ácido fosfomolíbdico.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

2.3.5.1.1.12.4. ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO PICRICO

Ensayo: Tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver



el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua.

Añadir 3 gotas de ácido pícrico

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado (+++).

2.3.5.1.1.13. LEUCOANTOCIANINAS - ENSAYO DE ROSENHEIM

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo, 0.5ml de ácido clorhídrico concentrado (37%). Mezclar. Calentar durante 10 minutos a 100°C y enfriar. Añadir 0.4ml de alcohol amílico y agitar. Dejar separar las fases.

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones desde carmesí oscuro al rosado débil en la fase amílica, se considera positivo.

2.3.5.1.1.14. AZÚCARES REDUCTORES - ENSAYO DE FEHLING

Ensayo. Si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse en 1-2 ml de agua. Se adiciona 2 ml de reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla.



Interpretación de resultados: El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece un precipitado rojo.

2.3.5.1.1.15. ACEITES ESENCIALES

Ensayo. Triturar la planta fresca y percibir el incremento del aroma por los aceites liberados. Colocar algunas hojas del material triturado en un tubo de ensayo y hervir con agua.

Interpretación de resultados: El ensayo se considera positivo si al percibir hay incremento del aroma y formación de gotas aceitosas en la superficie.

2.3.5.1.1.16. SAPONINAS

Ensayo. Permite reconocer en un extracto la presencia de saponinas, tanto del tipo esteroidal como triterpénico. Si la alícuota (2 ml) se encuentra en alcohol, se diluye con 5 veces su volumen en agua y se agita la mezcla fuertemente durante 5 10 minutos.

Interpretación de resultados: El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de mas de 2mm de altura y persistente por mas de 2 minutos.



2.3.6. DETERMINACIÓN DE LA DL₅₀

2.3.6.1 BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN *Artemia salina*

2.3.6.1.1 INTRODUCCIÓN

Con este método, se evaluó la actividad biodinámica del extracto etanólico a diferentes concentraciones de *Ocimum basilicum* L. (albahaca), frente a las larvas de *Artemia salina* (crustáceo conocido como camarón de mar). Este crustáceo es un indicador de la actividad biológica de los extractos crudos de plantas superiores.

El resultado de mortalidad de las larvas significa la existencia de extractos crudos o compuestos químicos puros aislados, potencialmente activos. Se comprueba la existencia de actividad biológica con este bioensayo cuando el valor de DL₅₀ de los extractos expresados en µg/ml es inferior a 1.000.

Artemia salina es un crustáceo de la subclase de los anostráceos conocido como camarón de mar habita en aguas salubres no oceánicas a temperaturas entre 20 y 30°C, siendo la ideal 26°C. Conforman el *plancton* de las *aguas continentales* salobres. Fue descubierta en Lymington, Inglaterra en 1755. Los huevos pueden



permanecer metabólicamente inactivas durante largos períodos (incluso de varios años) en condiciones de total ausencia de agua y oxígeno, y a temperaturas por debajo del punto de congelamiento. Una vez el entorno es adecuado, la eclosión no se demora más de unas horas. Al eclosionar, las larvas o nauplios tienen menos de 500 μ . Se alimentan de fitoplancton. En laboratorios y acuarios se les suele suministrar harinas de pescado, maíz o soja, o clara de huevo.

2.3.6.1.2 FUNDAMENTO

El hecho que muchos principios activos de plantas son tóxicos al camarón joven, cuando está expuesto y sujeto a elevadas dosis de material, le hace extremadamente útiles para realizar un screening general y luego continuar estudios de fraccionamiento.

2.3.6.1.3 METODOLOGÍA

Se realizó a partir de la técnica desarrollada por Meyer 1982 usando camarones de agua salada *Artemia salina* Leach como organismo de prueba. (op.cit *Manual de Técnicas de Investigación*. CYTED)³²

³² CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. *Manual de Técnicas de Investigación*. Editado por CYTED. 1995.



DIA 1

Incubación de huevos para la obtención de larvas.

Se colocan aproximadamente 50mg de huevos de *Artemia salina* en un erlenmeyer con 350ml de agua de mar (preparar pesando 3.8 g de sal comercial por cada 100ml de agua destilada y filtrar). Se coloca en un lugar con luz (artificial o natural) e incubar en estufa a 37°C por 24 horas, para que se produzca la eclosión.

DIA 2

Preparación de extractos y adición de larvas. A partir del residuo seco del extracto etanólico obtenido por percolación de la especie vegetal, cada 20 mg de peso se redisuelve en 2 mL de agua destilada, para muestras polares, o en 0.5 ml de DMSO (dimetil sulfóxido) y 1.5 mL de agua destilada (lo que hace un total de 2 mL), para muestras apolares.

A partir de esta solución se preparan disoluciones de 1000, 100 y 10 ppm, transfiriendo a cada vial 500, 50 y 5 µL respectivamente. Son tres viales por cada concentración (9 en total). Se hace un control para cada concentración con DMSO, procediendo de igual manera que para la muestra.



A cada vial se le agregan 10 nauplios. Luego se agrega agua de mar hasta completar 5 ml por vial. Incubar a 37°C por 24 horas.

DIA 3

Después de 24 horas se cuenta y anota el número de sobrevivientes en cada dilución.

2.3.6.2 DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA (DL₅₀)

Una vez realizado el ensayo, los datos emergentes del mismo nos deben permitir determinar la Dosis Letal Media (DL₅₀). Para poder clasificar a la sustancia de ensayo de acuerdo al siguiente criterio de toxicidad:

DL ₅₀ superior a 1000 ppm. atóxica.	=	Sustancia
DL ₅₀ 100 - 1000 ppm. medianamente tóxica.	=	Sustancia
DL ₅₀ 10 - 100 ppm.	=	Sustancia tóxica.
DL ₅₀ menor a 10 ppm. tóxica.	=	Sustancia muy



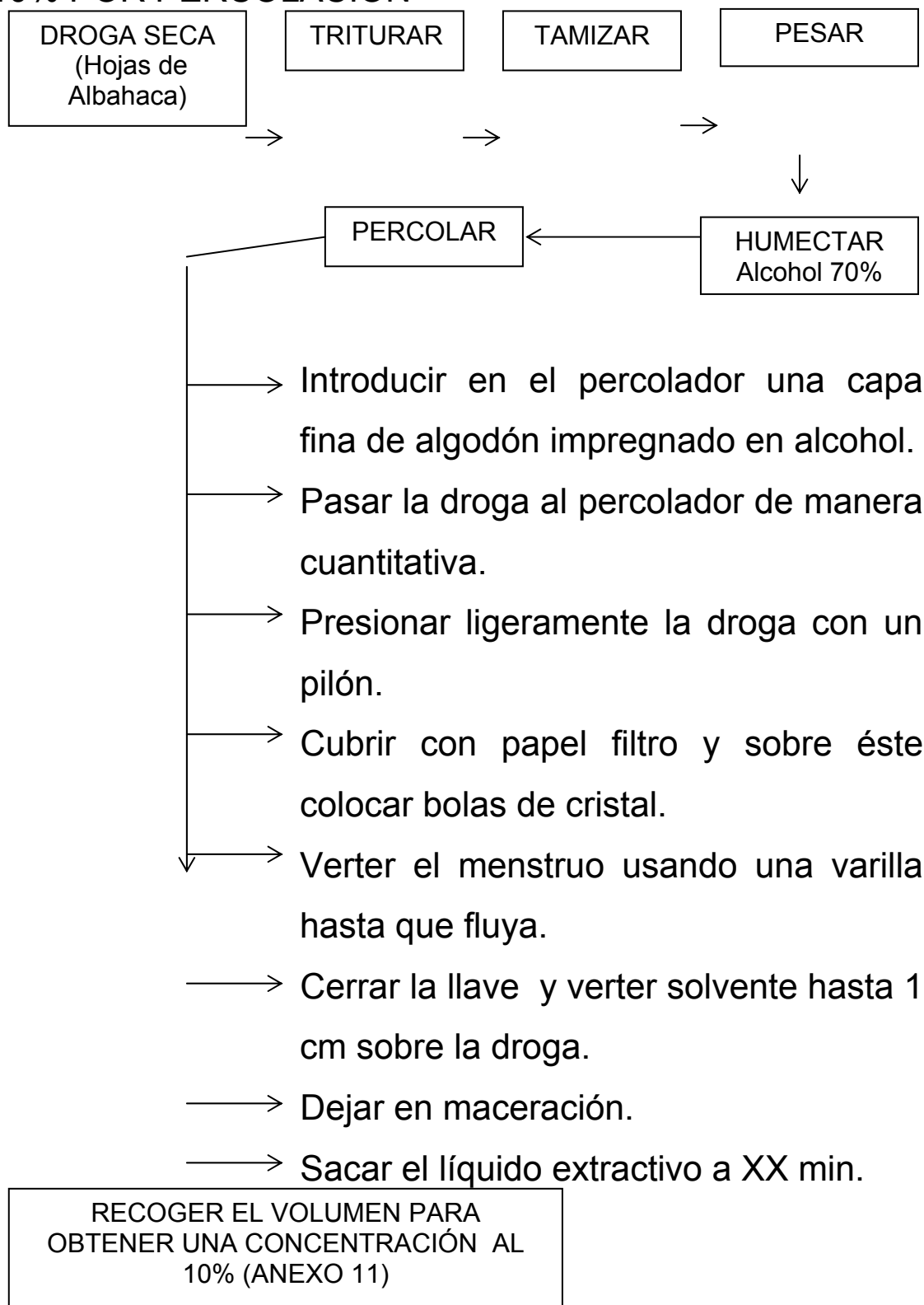
“Estos criterios han sido adoptados en el Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímica de Argentina sobre la base de referencias bibliográficas y, sobre todo, después de haber ensayado más de 1.500 sustancias (extractos, aceites, fármacos, metales pesados, etc.).”³³

Este estudio se lo evaluó mediante un ensayo estadístico de Chi cuadrado y regresión lineal.

³³ Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas, (FCFB-UMSA), *Manual de Artemia salina*, No 003/IFB, jul-1998, Argentina.



2.3.7. OBTENCIÓN DE TINTURA DE ALBAHACA AL 10% POR PERCOLACIÓN





2.3.8. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO

2.3.8.1. MODELOS ANIMALES

El modelo de dolor ha de reproducir situaciones del dolor clínico con el ánimo de llegar a un mejor conocimiento de las mismas, y en definitiva, a mejores alternativas terapéuticas farmacológicas o quirúrgicas. Para ello, el modelo ha de ser fácilmente reproducible y cuantificable y ha de demostrar coherencia interna.

Los animales más usados para estas experiencias son los roedores. Ello se debe a su facilidad de manejo y cría, así como al hecho de que ocupan un lugar alto en la escala filogenética, están dotados de comportamientos complejos y presentan una gran capacidad de adaptación a situaciones nuevas.

Los animales utilizados en las diferentes pruebas farmacológicas fueron: Ratones Swiss, albinos, machos, con peso de 22 - 30g, distribuidos en lotes de 5 y 6 animales. Los animales fueron mantenidos en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca, en condiciones aptas de temperatura e iluminación con libre acceso a agua



y ración; permaneciendo en ayunas antes de la administración de las drogas.

2.3.8.2. TÉCNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO

El género humano puede distinguir y verbalizar gran cantidad de sensaciones dolorosas, pero los animales muestran sólo respuestas de tipo vegetativo somatomotor. En la valoración de la acción analgésica se suelen medir respuestas somatomotoras, bien de tipo monosináptico, como la retirada de la cola o polisináptico, como la vocalización, el salto y la contractura de la musculatura abdominal; estos últimos implican un alto nivel de coordinación entre las vías de la sensibilidad y las motoras. Por tanto, correspondiendo a esta apreciación se realizaron las siguientes técnicas.

2.3.8.2.1. ANALGESIA QUÍMICA

2.3.8.2.1.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

La técnica del ácido acético empleada fue la propuesta por Koster R., Anderson M., De Beer E. J. (1954) cuyo fundamento consiste en la inducción de contorsiones abdominales en el ratón mediante la inyección de una solución acuosa de Ácido Acético al 3% V/V i.p. y su



posterior valoración, con el fin de identificar analgesia visceral.

Protocolo experimental

Previamente se pesa cada uno de los ratones (ANEXO 12). Los extractos, la sustancia de referencia y el vehículo (solución fisiológica) se inyectan por vía intraperitoneal (i.p.), en un volumen de 0,025 ml, 30 minutos antes de la inyección i.p. de 0,025 ml de una solución acuosa de ácido acético al 3% (ANEXO 13). El fármaco patrón fue un analgésico opiáceo, el dextropropoxifeno a una dosis de 1,25 mg/Kg (i.p.). Los extractos se ensayaron a diferentes dosis, empleándose la tintura de *Ocimum basilicum* L. al 10 % según el siguiente esquema: 50, 100 y 200 mg/Kg (i.p.).

Inmediatamente después de la administración del agente algésico, cada animal se aísla en una caja individual para observar el número de retorcimientos y/o estiramientos (contorsiones del abdomen seguidas de torsiones del tronco y extensión de los miembros posteriores) producidas por el ácido acético que éste realiza durante 20 minutos (ANEXO 14). Se obtiene la media aritmética para cada lote y se compara con los



resultados obtenidos con el patrón de referencia. (op.cit *Manual de Técnicas de Investigación*. CYTED)³⁴

2.3.8.3. TÉCNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIESPASMÓDICO

“Los modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* constituyen una herramienta de trabajo para el investigador en farmacología, para el caso particular de la actividad antiespasmódica, se recomienda por diferentes autores la utilización del modelo del íleon aislado de cobayo *in vitro* y actividad sobre el tránsito intestinal en ratones y diarrea en ratones, ambos *in vivo*, para lograr mejores resultados”.³⁵

2.3.8.3.1. TEST DEL ACEITE DE RICINO

“Se siguió el método descrito por Shoba y Thomas cuyo fundamento consiste en la inducción de diarrea en el ratón mediante la administración de aceite de ricino por vía oral y su posterior valoración, con el fin de identificar el efecto espasmolítico”.³⁶

Protocolo experimental

Para la administración oral de las diferentes sustancias se debe sedar a cada ratón con éter etílico

³⁴ CYTED, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. *Manual de Técnicas de Investigación*. Editado por CYTED. 1995.

³⁵ RUIZ, S., Ana, K., NARANJO, José de la Paz, GARCIA, M., Ana, J. y cols.; *Actividad espasmolítica de una tintura de Melissa officinalis L. en modelos experimentales*; URL disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?lng=es> (fecha de acceso 9 de mayo 2007)

³⁶ ROUF, R, UDDIN, SJ, SHILPI y cols.; *Propiedades antidiarreicas de Diospyros peregrina en el modelo de diarrea inducida con aceite de ricino en ratones*. URL disponible en <http://www.hiegiene.edu.uy/pdf> (fecha de acceso 24 de abril del 2007)



(ANEXO 15). Los animales se dividieron en grupos de control, de control positivo y de prueba, y se incluyeron cinco ratones en cada grupo. Se administró el vehículo (suero fisiológico) por vía oral al grupo de control en una dosis de 0,5 ml. Mientras tanto, se administraron por vía oral extractos de *Ocimum basilicum* L. a los grupos de prueba en dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg de peso corporal, y papaverina al grupo de control positivo en una dosis de 1 mg/Kg por vía i.p. Se introdujo a cada animal en una jaula individual, con el suelo cubierto de papel secante que se cambió cada hora. La diarrea se indujo mediante la administración oral de 0,5 ml de aceite de ricino a cada ratón, 45 minutos después de los tratamientos mencionados anteriormente (ANEXO 16). Se observaron los siguientes parámetros durante un período de 4 horas: el tiempo transcurrido entre la administración de aceite de ricino y la excreción de las primeras heces diarreicas (heces húmedas que dejan un halo en el papel de filtro), el número total de excreciones fecales y el número de heces diarreicas excretadas por los animales en 4 horas. (ANEXO 17) Se asignó la siguiente clasificación numérica en función de la consistencia de las deposiciones: deposición normal= 1, deposición semisólida= 2 y deposición acuosa= 3.



CAPITULO 3

RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. RESULTADOS

3.1.1. MARCHA FITOQUÍMICA

Para emitir un resultado consideraremos la siguiente tabla:

RESULTADO	ASIGNACIÓN
Negativo	-
Dudoso	+/-
Positivo	+
Francamente Positivo	++
No Determinado	ND

Tabla 1. Interpretación de los Resultados de la Marcha Fitoquímica.



3.1.1.1. RESULTADOS OBTENIDOS EN LA MARCHA FITOQUÍMICA DE LAS HOJAS DE Ocimum basilicum L.

FRACCIÓN A	
Aminoácidos	+
Flavonoides	+
Leucoantocianidinas	-
Compuestos Fenólicos	++
Taninos	+

Tabla 2. Resultados de la Marcha Fitoquímica – Fracción A

FRACCIÓN B	
Triterpenoides y/o Esteroides	++
Cardiotónicos	-
Quinonas	-
Flavonoides	-

Tabla 3. Resultados de la Marcha Fitoquímica – Fracción B

FRACCIÓN C	
Cardiotónicos	-
Triterpenoides y/o Esteroides	-
Alcaloides:	
Dragendorff	+/-
Mayer	+/-
Wagner	+/-
Marmé	+/-

Tabla 4. Resultados de la Marcha Fitoquímica – Fracción C



FRACCIÓN D	
Fracción D1	
Flavonoides	+/-
Cardiotónicos	-
Leucoantocianinas	+
Fracción D2	
Triterpenoides y/o Esteroides	++
Fracción D3	
Alcaloides:	
Drangendorff	+/-
Mayer	+/-
Wagner	+/-
Marmé	+/-

Tabla 5. Resultados de la Marcha Fitoquímica – Fracción D

FRACCIÓN E	
Flavonoides	++
Leucoantocianinas	+
Alcaloides:	
Drangendorff	++
Mayer	++
Wagner	++
Marmé	++
Taninos	++
Compuestos Fenólicos	-

Tabla 6. Resultados de la Marcha Fitoquímica – Fracción E



Azúcares Reductores	++
Saponinas	++
Aceites esenciales	
Incremento de aroma	++
Gotas aceitosas	++

Tabla 7. Resultados de la Marcha Fitoquímica (pruebas adicionales)

Según lo obtenido de los resultados de las diferentes fracciones de la marcha fitoquímica, se pudo determinar que hubo un contenido importante de **alcaloides, aminoácidos, aceites esenciales, leucoantocianinas, flavonoides, triterpenos y/o esteroides, compuestos fenólicos, taninos y saponinas**. Esto explicaría mas adelante el comportamiento farmacológico-terapéutico sobre la algesia, y el efecto antiespasmódico.



3.1.2. DETERMINACIÓN DE LA DL₅₀ DE LAS HOJAS DE *Ocimum basilicum L.*

3.1.2.1. BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN *Artemia salina*

Para determinar la DL₅₀ se tomó diferentes pesos para obtener el rendimiento del extracto seco. (ANEXO 18)

Los datos obtenidos de la exposición de *Artemia salina* a la droga se muestran a continuación:

DILUCIÓN	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos
1000ppm	6	4	8	2	0	10
100ppm	0	10	0	10	0	10
10ppm	0	10	0	10	1	9

Tabla 8. EXTRACTO DE *Ocimum basilicum L.*

DILUCIÓN	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos
1000ppm	6	4	0	10	0	10
100ppm	4	6	4	6	0	10
10ppm	0	10	1	9	5	5



Tabla 9. CONTROL DE DMSO

ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos
0	10	0	10	0	10

Tabla 10. CONTROL DE AGUA DE MAR

Luego de realizar el diseño estadístico correspondiente a Chi cuadrado se pudo determinar que no todos los valores están dentro de lo ideal, sin necesidad de discriminar algunos de ellos, excepto uno de los ensayos del extracto de la planta en estudio a la concentración de 1000 ppm donde se observa que murieron 8 de 10 nauplios.

La DL_{50} se obtuvo por medio de la prueba estadística de análisis de regresión lineal, con la que se consiguió un valor de **2133.34 ppm** determinada por la ecuación **$y = 40x - 43,333$** , lo que indica que se trata de una sustancia **atóxica**, y por lo tanto puede ser empleada para continuar



con programas de investigación farmacológica. Para ello se realizó el cálculo a través del software Microsoft Excel 2000.Windows XP. (Figura 6)

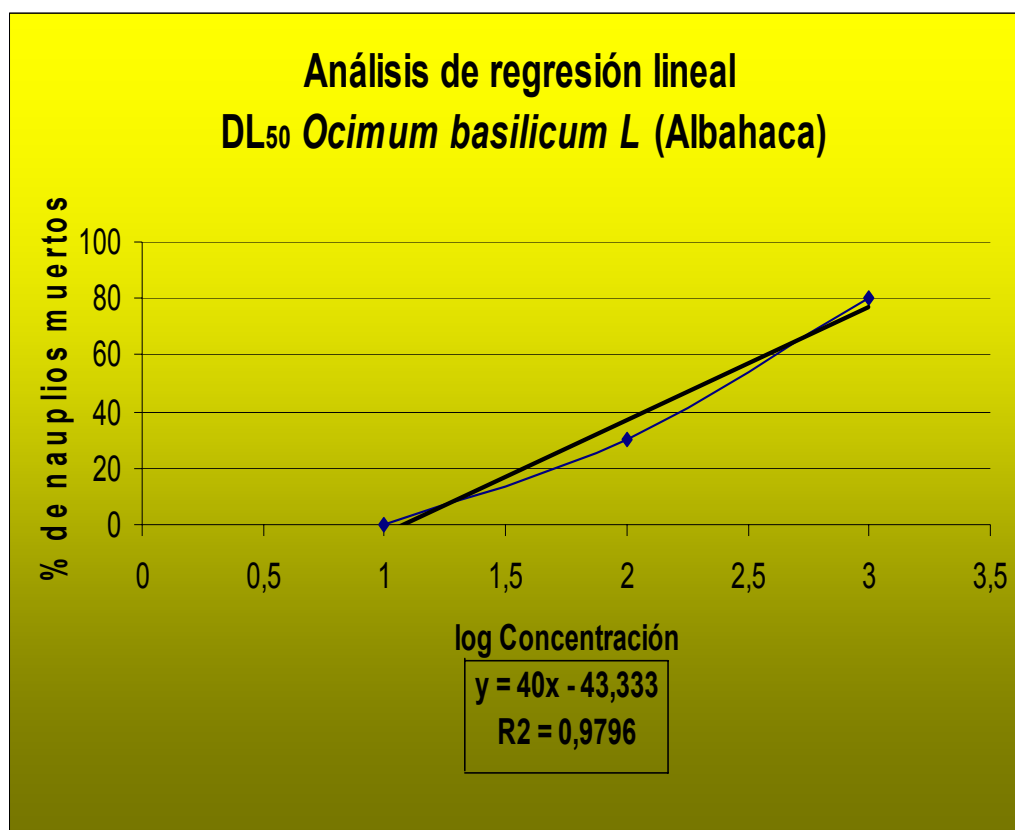


Figura 6. Análisis de Regresión Lineal DL₅₀ *Ocimum basilicum* L (Albahaca)



3.1.3. ANALGESIA QUÍMICA

3.1.3.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO			
PESO DEL RATÓN		DOSIS	Nº CONTORSIONES
SUERO FISIOLÓGICO			
1	27 g	0.025 ml	39
2	26 g	0.025 ml	26
3	27 g	0.025 ml	31
4	25 g	0.025 ml	35
5	24 g	0.025 ml	25
6	26 g	0.025 ml	26
DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO®			
7	27 g	1.25 mg/Kg	0
8	26 g	1.25 mg/Kg	0
9	27 g	1.25 mg/Kg	0
10	25 g	1.25 mg/Kg	0
11	24 g	1.25 mg/Kg	0
12	26 g	1.25 mg/Kg	0
TINTURA AL 10%			
13	24 g	50 mg/Kg	8
14	24 g	50 mg/Kg	84
15	20 g	50 mg/Kg	17
16	25 g	50 mg/Kg	71
17	28 g	50 mg/Kg	19
18	22 g	50 mg/Kg	120
TINTURA AL 10%			
19	27 g	100 mg/Kg	17
20	26 g	100 mg/Kg	26
21	27 g	100 mg/Kg	65



22	25 g	100 mg/Kg	54
23	24 g	100 mg/Kg	66
24	26 g	100 mg/Kg	4
TINTURA AL 10%			
25	24 g	200 mg/Kg	0
26	24 g	200 mg/Kg	0
27	20 g	200 mg/Kg	0
28	25 g	200 mg/Kg	78
29	28 g	200 mg/Kg	48
30	22 g	200 mg/Kg	0

Tabla 11. Resultados Obtenidos de la Analgesia
Química – Test Ácido Acético

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO		
Nº DE CONTORSIONES Y/O ESTIRAMIENTOS	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SUERO FISIOLÓGICO	30,33	5,71
DEXTROPROPOXIFENO 1.25 mg/Kg	0	0
TINTURA AL 10% 50 mg/Kg	53,16	45,27
TINTURA AL 10% 100 mg/Kg	38,66	26,48
TINTURA AL 10% 200 mg/Kg	21	33,88



Tabla 12. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Ácido Acético (Nº DE CONTORSIONES Y/O ESTIRAMIENTOS)

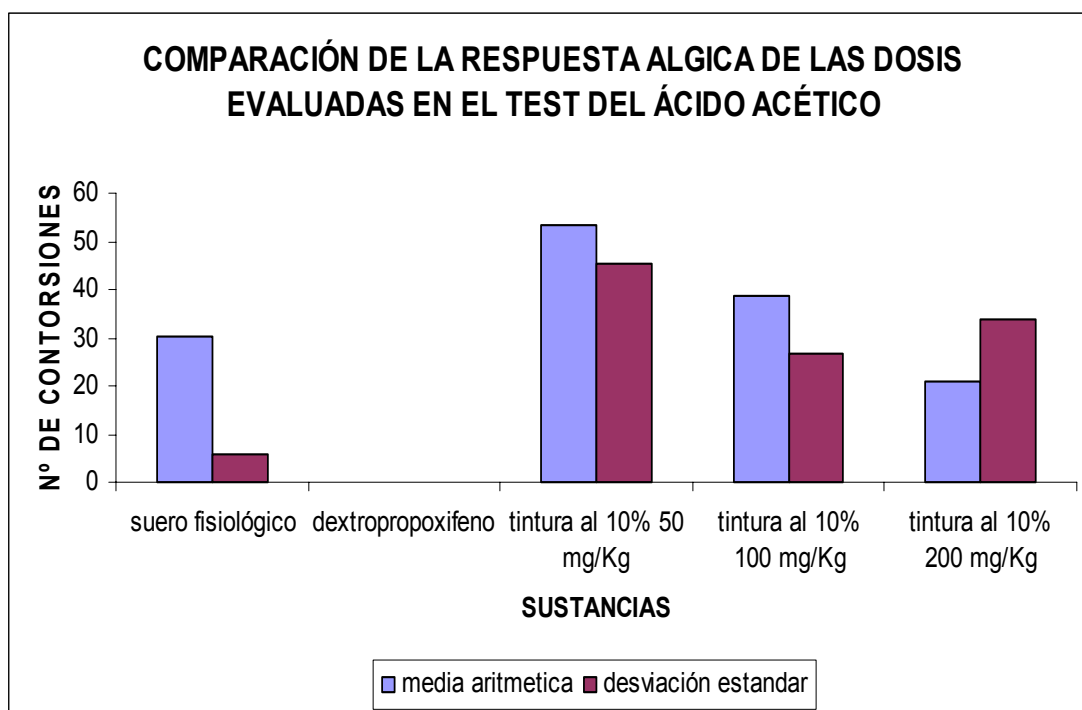


Figura 7. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Ácido Acético (Nº DE CONTORSIONES Y/O ESTIRAMIENTOS)

El efecto que hace el ácido acético es para inducir algia de tipo visceral, lo que se espera que ocurra en aproximadamente 20 minutos, si la sustancia tiene efecto contrario al dolor, se evitara la manifestación de estas retorcimientos y/o estiramientos (ANEXO 13)



En la tabla 11 y 12, se pudo demostrar que de acuerdo a la dosis administrada se tuvo un comportamiento muy diferente; tal es así que a la dosis 50 y 100 mg/Kg los animales mostraron contorsiones mayores al blanco (suero fisiológico), aunque de manera retrasada, lo que indicaría que a estas dosis se tiene un nulo efecto analgésico, pero no persistente ya que las contorsiones se exhibieron entre 7 y 8 minutos después. No así los animales tratados con una dosis de 200 mg/Kg, que si presenta efecto analgésico, debido a que disminuye el número de contorsiones; pero su efecto no es similar al provocado por el fármaco patrón (dextropropoxifeno) a una dosis de 1.25 mg/Kg; este posee un efecto analgésico superior.

El objetivo de la investigación era determinar la existencia del efecto analgésico sobre el dolor visceral, el cual queda demostrado con la realización de esta prueba.



3.1.4. EFECTO ANTIESPASMÓDICO

3.1.4.1. TEST DEL ACEITE DE RICINO

TEST DEL ACEITE DE RICINO				
Nº	PESO	TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H	Nº TOTAL DE HECES EN 4 H	Nº TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H
SUERO FISIOLÓGICO (0.5 ml)				
1	25	0,51	66	60
2	31	0,65	64	54
3	27	1,05	84	75
4	33	1,33	52	36
5	30	1,56	35	33
PAPAVERINA (1 mg/Kg)				
6	33	1,03	12	9
7	27	1,50	26	24
8	32	1,91	15	9
9	30	1,91	3	3
10	30	1,98	16	15
TINTURA AL 10% (50 mg/Kg)				
11	32	0,76	7	3
12	32	0,86	43	42
13	28	1,06	11	3
14	32	1,11	43	42
15	30	1,25	31	30
TINTURA AL 10% (100 mg/Kg)				
16	31.	1,01	24	6
17	26	1,15	39	33
18	33	1,35	29	12
19	39	1,26	6	0
20	29	1,51	12	0
TINTURA AL 10% (200 mg/Kg)				
21	37	2,73	19	6
22	25	1,90	15	6
23	20	1,9	17	0
24	28	2,51	33	24
25	25	1,81	19	9



Tabla 13. Resultados Obtenidos del Efecto

Antiespasmódico – Test del Aceite de Ricino

TEST DEL ACEITE DE RICINO		
TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SUERO FISIOLÓGICO	1,02	0,44
PAPAVERINA 1 mg/Kg	1,67	0,40
TINTURA AL 10% 50 mg/Kg	1,01	0,19
TINTURA AL 10% 100 mg/Kg	1,25	0,19
TINTURA AL 10% 200 mg/Kg	2,17	0,41

Tabla 14. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Aceite de Ricino
(TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H)

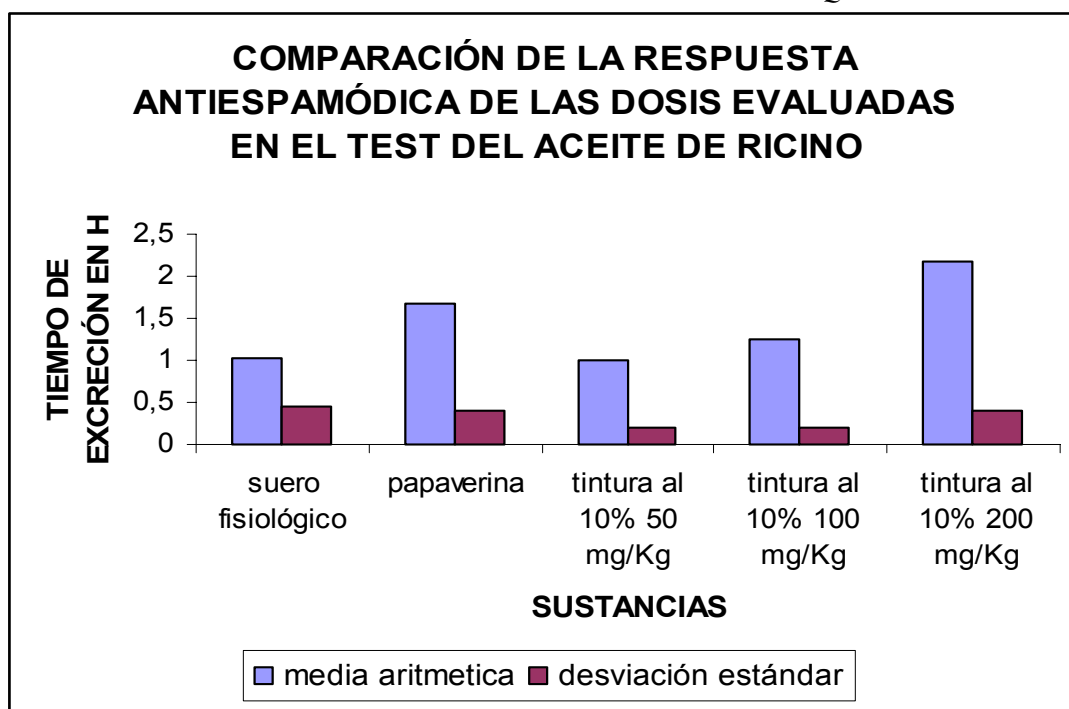


Figura 8. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Aceite de Ricino
(TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H)



TEST DEL ACEITE DE RICINO		
Nº TOTAL DE HECES EN 4 H	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SUERO FISIOLÓGICO	60,2	18,14
PAPAVERINA 1 mg/Kg	14,4	8,26
TINTURA AL 10% 50 mg/Kg	27	17,20
TINTURA AL 10% 100 mg/Kg	22	13,20
TINTURA AL 10% 200 mg/Kg	20,6	7,12

Tabla 15. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Aceite de Ricino Ricino (Nº TOTAL DE HECES EN 4 H)

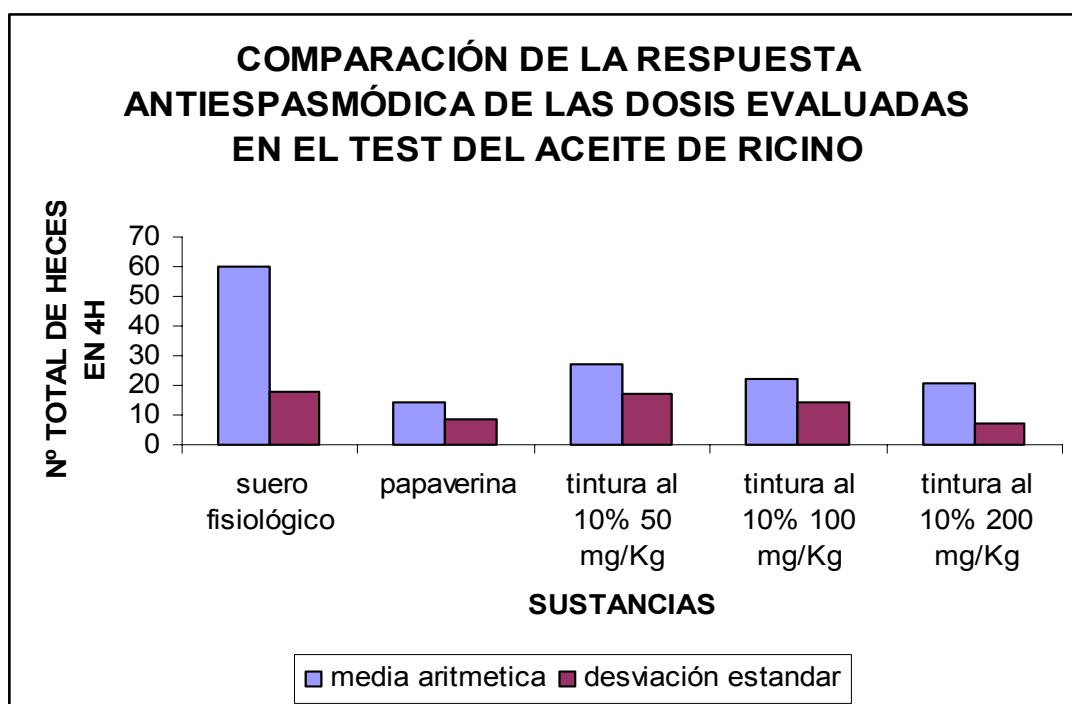




Figura 9. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Aceite de Ricino (Nº TOTAL DE HECES EN 4 H)

TEST DEL ACEITE DE RICINO		
Nº TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SUERO FISIOLÓGICO	51,6	17,42
PAPAVERINA 1 mg/Kg	12	7,94
TINTURA AL 10% 50 mg/Kg	24	19,78
TINTURA AL 10% 100 mg/Kg	10,2	13,68
TINTURA AL 10% 200 mg/Kg	9	9

Tabla 16. Media Aritmética y Desviación Estándr de los Resultados obtenidos del Test del Aceite de Ricino (Nº TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H)

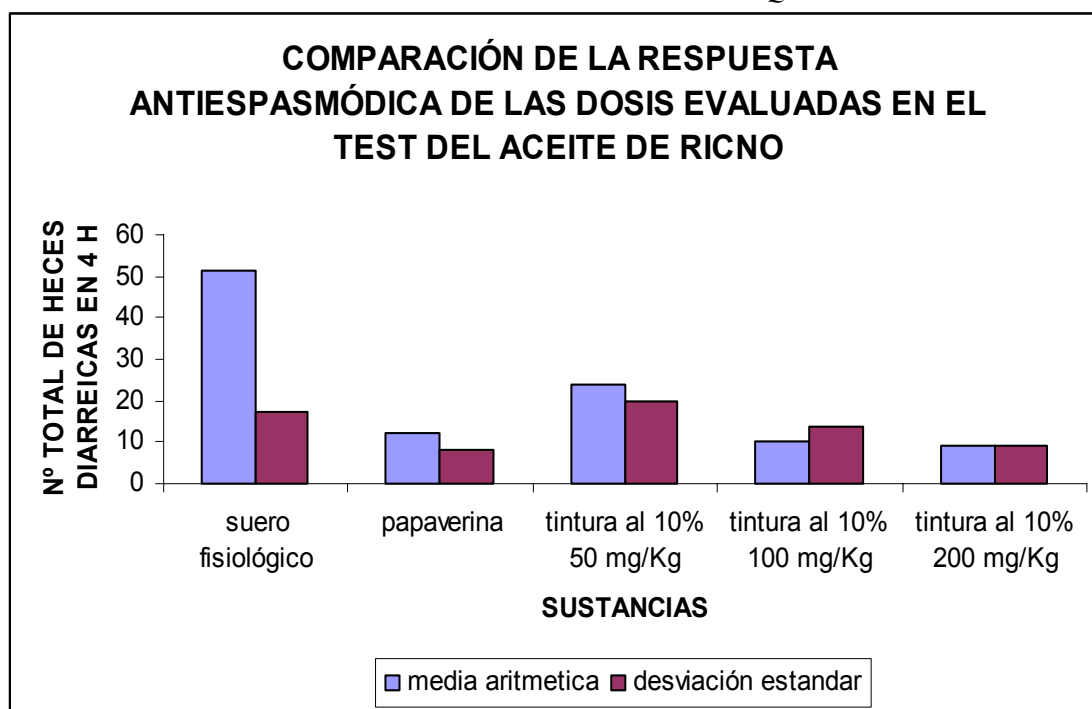


Figura 10. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Aceite de Ricino (Nº TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H)

El efecto que hace el aceite de ricino es para inducir diarrea de tipo secretora, debido a una respuesta hipersecretora, lo que se espera que ocurra en aproximadamente 4 horas, si la sustancia tiene efecto contrario al espasmo, se evitara la manifestación de estas diarreas ya que uno de los efectos secundarios del aceite de ricino es malestar estomacal, diarrea, retortijones, irritación, debilidad, etc. (ANEXO 14)



En la tabla 13, 14, 15 y 16, se pudo demostrar que de acuerdo a la dosis administrada se tuvo un comportamiento muy diferente; tal es así que a la dosis 50 mg/Kg los animales mostraron diarreas menores al blanco (suero fisiológico), aunque de manera retrasada, lo que indicaría que a estas dosis se tiene un prudente efecto antiespasmódico. No así los animales tratados con una dosis superior (100 y 200 mg/Kg), cuyo resultado fue muy óptimo ya que el comportamiento es mayor al obtenido con el patrón de referencia (papaverina).

El objetivo de la investigación era determinar la existencia del efecto antiespasmódico sobre la diarrea secretora, el cual queda demostrado con la realización de esta prueba.

3.2. ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO

Para el presente estudio empleamos el paquete estadístico de Microsoft Office Excel 2003, con la Herramienta de Análisis de Datos, utilizando la prueba “t” para dos muestras suponiendo varianzas desiguales que nos ayudó a aceptar o descartar la hipótesis nula. Para ello se establecen las siguientes alternativas:



3.2.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO (EFECTO ANALGÉSICO)

3.2.1.1. NÚMERO DE CONTORSIONES Y/O ESTIRAMIENTOS

Ho: El efecto del número de contorsiones y/o estiramientos de la Albahaca es igual o menor al encontrado con el Dextropropoxifeno 1.25 mg/Kg.

H1: El efecto del número de contorsiones y/o estiramientos de la Albahaca es mayor al encontrado con el Dextropropoxifeno 1.25 mg/Kg.

Si la media de la muestra es igual o menor a la media del patrón, se acepta Ho, indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Caso contrario si la media de la muestra es mayor a la del patrón se rechaza Ho y se acepta H1.

El análisis estadístico utilizado reveló lo siguiente al comparar el número de contorsiones y/o estiramientos de cada dosis de la tintura de albahaca frente al patrón de referencia dextropropoxifeno a la dosis de 1.25 mg/Kg (ANEXO 19)



Al comparar el número de contorsiones y/o estiramientos de la solución de albahaca a la dosis de 50 mg/Kg frente a la solución de dextropropoxifeno a la dosis de 1.25 mg/Kg, la t experimental calculada es mayor a la t crítica; lo que significa que se rechaza la hipótesis nula con el nivel de significación del 0.05. Este comportamiento se repitió para la solución de albahaca a la dosis de 100 mg/Kg. A la dosis de 200 mg/Kg, la t experimental calculada es menor a la t crítica; lo que significa que se rechaza la hipótesis alternativa con mismo nivel de significación, es decir la hipótesis nula fue aceptada (ANEXO 19)

Esto nos indica claramente que la albahaca a la dosis de 200 mg/Kg, tiene efecto analgésico, debido a que disminuye el número de contorsiones y/o estiramientos provocados por el test de ácido acético; pero no es similar que el efecto del patrón (dextropropoxifeno) a una dosis de 1.25 mg/Kg,. La tintura de albahaca a dosis inferiores de 200 mg/Kg tiene un nulo efecto analgésico comparado con el fármaco patrón.



3.2.2. TEST DEL ACEITE DE RICINO (EFECTO ANTIESPASMÓDICO)

3.2.2.1. TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H

Ho: El efecto de aparición de las primeras heces diarreicas de la Albahaca es igual o menor al encontrado con la papaverina 1 mg/Kg.

H1: El efecto de aparición de las primeras heces diarreicas de la Albahaca es mayor al encontrado con la papaverina 1 mg/Kg.

Si la media de la muestra es igual o menor a la media del patrón, se acepta Ho, indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Caso contrario si la media de la muestra es mayor a la del patrón se rechaza Ho y se acepta H1.

El análisis estadístico utilizado reveló lo siguiente al comparar la aparición de las primeras heces diarreicas de cada dosis de la tintura de albahaca frente al patrón de referencia papaverina a la dosis de 1 mg/Kg (ANEXO 20)

Al comparar la aparición de las primeras heces diarreicas de la solución de albahaca a la dosis de 50 mg/Kg frente a la solución de papaverina a la dosis de 1



mg/Kg, la t experimental calculada es mayor a la t crítica; lo que significa que se rechaza la hipótesis nula con el nivel de significación del 0.05. Este comportamiento se repitió para las soluciones de albahaca a las dosis de 100 mg/Kg y 200 mg/Kg, es decir la hipótesis alternativa se acepta. (ANEXO 20)

Esto nos indica claramente que efecto antiespasmódico de la albahaca en todas las dosis utilizadas son mayores que el efecto del patrón (papaverina) a una dosis de 1 mg/Kg, debido a que retrasan la aparición de las primeras heces diarreicas al ser inducida con el test de aceite de ricino. Siendo la tintura de albahaca a una dosis de 200 mg/Kg la más efectiva.

3.2.2.2.Nº TOTAL DE HECES EN 4 H

H₀: El efecto del número total de deposiciones de la Albahaca es igual o menor al encontrado con la papaverina 1 mg/Kg.

H₁: El efecto del número total de deposiciones de la Albahaca es mayor al encontrado con la papaverina 1 mg/Kg.



Si la media de la muestra es igual o menor a la media del patrón, se acepta H_0 , indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Caso contrario si la media de la muestra es mayor a la del patrón se rechaza H_0 y se acepta H_1 .

El análisis estadístico utilizado reveló lo siguiente al comparar el número total de deposiciones de cada dosis de la tintura de albahaca frente al patrón de referencia papaverina a la dosis de 1 mg/Kg (ANEXO 21)

Al comparar el efecto del número total de deposiciones de la solución de albahaca a la dosis de 50 mg/Kg frente a la solución de papaverina a la dosis de 1 mg/Kg, la t experimental calculada es menor a la t crítica; lo que significa que se rechaza la hipótesis alternativa con el nivel de significación del 0.05. Este comportamiento se repitió para las soluciones de albahaca a la dosis de 100 mg/Kg y 200 mg/Kg, es decir la hipótesis nula se acepta (ANEXO 21)

Esto nos indica claramente que efecto antiespasmódico de las diferentes dosis de tintura de albahaca son similares que el efecto del patrón (papaverina) a una dosis de 1 mg/Kg, debido a que disminuyen el número total de deposiciones al ser inducida



con el test de aceite de ricino. Siendo la tintura de albahaca a una dosis de 200 mg/Kg la más efectiva.

3.2.2.3. N° TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H

Ho: El efecto del número total de heces diarreicas de la Albahaca es igual o menor al encontrado con la papaverina 1 mg/Kg.

H1: El efecto del número total de heces diarreicas de la es mayor al encontrado con la papaverina 1 mg/Kg.

Si la media de la muestra es igual o menor a la media del patrón, se acepta Ho, indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas.

Caso contrario si la media de la muestra es mayor a la del patrón se rechaza Ho y se acepta H1.

El análisis estadístico utilizado reveló lo siguiente al comparar el número total de heces diarreicas de cada dosis de la tintura de albahaca frente al patrón de referencia papaverina a la dosis de 1 mg/Kg (ANEXO 22)

Al comparar el número total de heces diarreicas de la solución de albahaca a la dosis de 50 mg/Kg frente a la solución de papaverina a la dosis de 1 mg/Kg, la t experimental calculada es menor a la t crítica; lo que



significa que se rechaza la hipótesis alternativa con el nivel de significación del 0.05. Este comportamiento se repitió para las soluciones de albahaca a la dosis de 100 mg/Kg y 200 mg/Kg, es decir la hipótesis nula se acepta (ANEXO 22)

Esto nos indica claramente que efecto antiespasmódico de la albahaca en todas las dosis utilizadas son mejores que el efecto del patrón (papaverina) a una dosis de 1 mg/Kg, debido a que disminuyen el número total de heces diarreicas al ser inducida con el test de aceite de ricino. Siendo la tintura de albahaca a una dosis de 200 mg/Kg la más efectiva.



CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

1. El análisis de aislamiento e identificación cualitativo y cuantitativo de la droga (*O. basilicum* L) dio como resultado respuestas positivas a los siguientes metabolitos: **aceites esenciales, aminoácidos, alcaloides, leucoantocianinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos y/o esteroides, saponinas, taninos**; posibles responsables de la actividad **analgésica y antiespasmódica**.

2. Al determinar la toxicidad (DL_{50}) de *Ocimum basilicum* L. por medio del bioensayo de *Artemia salina* el resultado fue de **2133.34ppm**; correspondiendo a una toxicidad nula utilizando el método estadístico de Regresión lineal, describiendo la siguiente ecuación: **$y = 40x - 43.333$** .

3. El efecto analgésico de *Ocimum basilicum* L. se evaluó en 3 dosis diferentes, llegándose a determinar que a dosis menores de 100 mg/Kg el efecto fue escaso, lo que indica que su actividad farmacológica comparada con el fármaco patrón es prácticamente nula. A la dosis de 200



mg/Kg si tiene efecto analgésico, debido a que disminuye el número de contorsiones y/o estiramientos provocados por el test del ácido acético; pero no es similar que el efecto del patrón (dextropropoxifeno) a una dosis de 1.25 mg/Kg; este presenta un efecto analgésico superior.

4. Se demostró que los extractos de *O. basilicum* L. retrasan la aparición de la diarrea (primera deposición diarreica) en los animales del grupo de prueba en comparación del grupo de control negativo (suero fisiológico) a niveles de todas las dosis 50, 100 y 200 mg/Kg de peso corporal. Los extractos a las dosis de 50 y 100 mg/Kg, retrasaron moderadamente la aparición de la diarrea en ratones en comparación con el grupo de control positivo (papaverina), siendo muy intenso el efecto a la dosis de 200 mg/Kg; debido a que retrasaron significativamente la aparición de la diarrea en ratones, es decir que a esta dosis el efecto es superior que el de la papaverina.

5. En el mismo experimento se observó a los animales durante 4 horas para estudiar el efecto de la tintura de albahaca al 10% en el número total de deposiciones y en el número total de deposiciones húmedas. A niveles de dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg, se demostró que los extractos



redujeron el número total de deposiciones y el número total de deposiciones húmedas o heces diarreicas durante todo el período de estudio de una forma dosis-dependiente. Siendo muy intenso el efecto con la dosis del 200 mg/Kg; encontrándose mejores resultados al ser comparada con el patrón de referencia (papaverina),

4.2. RECOMENDACIONES

1. Que se realicen mas pruebas de toxicidad y se determinen el índice terapéutico.
2. Aplicar otras técnicas para la determinación de la DL_{50} .
3. Que se determine fraccionadamente los efectos producidos por los diferentes metabolitos.
4. Continuar desarrollando ensayos con diferentes extractos y concentraciones
5. Continuar con el estudio de biodisponibilidad para determinar la farmacocinética y farmacodinamia de el/los principios activos responsables de la actividad analgésica y antiespasmódica de la planta estudiada.



6. Que se haga un estudio empleando la infusión de las hojas de *O. basilicum* L. con el fin de determinar al acción de metabolitos solubles en agua.



*UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA*

ANEXOS



ANEXO 1

***Ricinus communis* o HIGUERILLA**

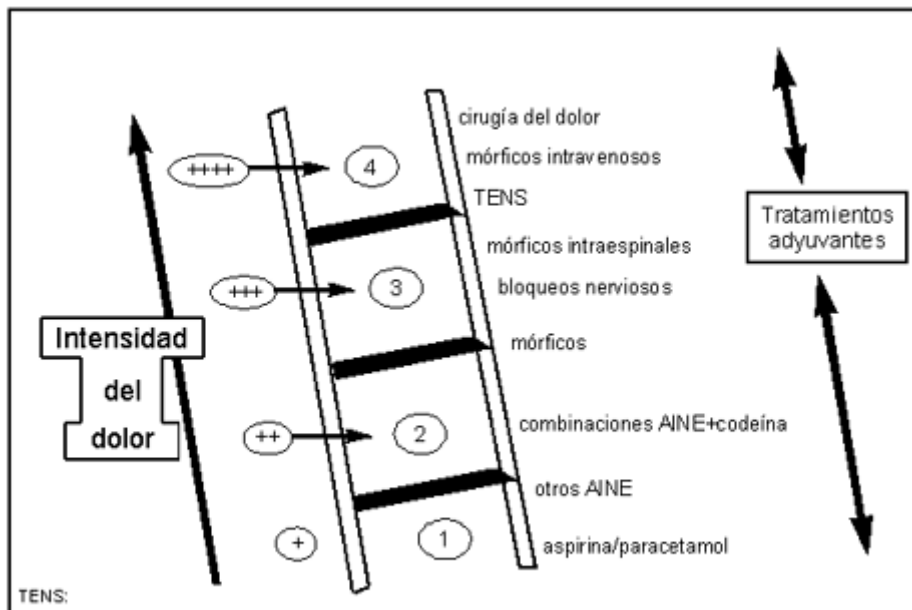


Tomado de http://es.wikipedia.org/wiki/Aceite_de_ricino



ANEXO 2

ESCALERA ANALGESICA



La «escalera analgésica» (OMS, 1986).

Tomado de <http://www.odontocat.com/dolor1.htm#f7501>
(fecha de acceso 28 de septiembre 2007)



ANEXO 3

ALBAHACA





ANEXO 4

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO





ANEXO 5

CONVENCIONES USADAS EN LA MARCHA FITOQUÍMICA

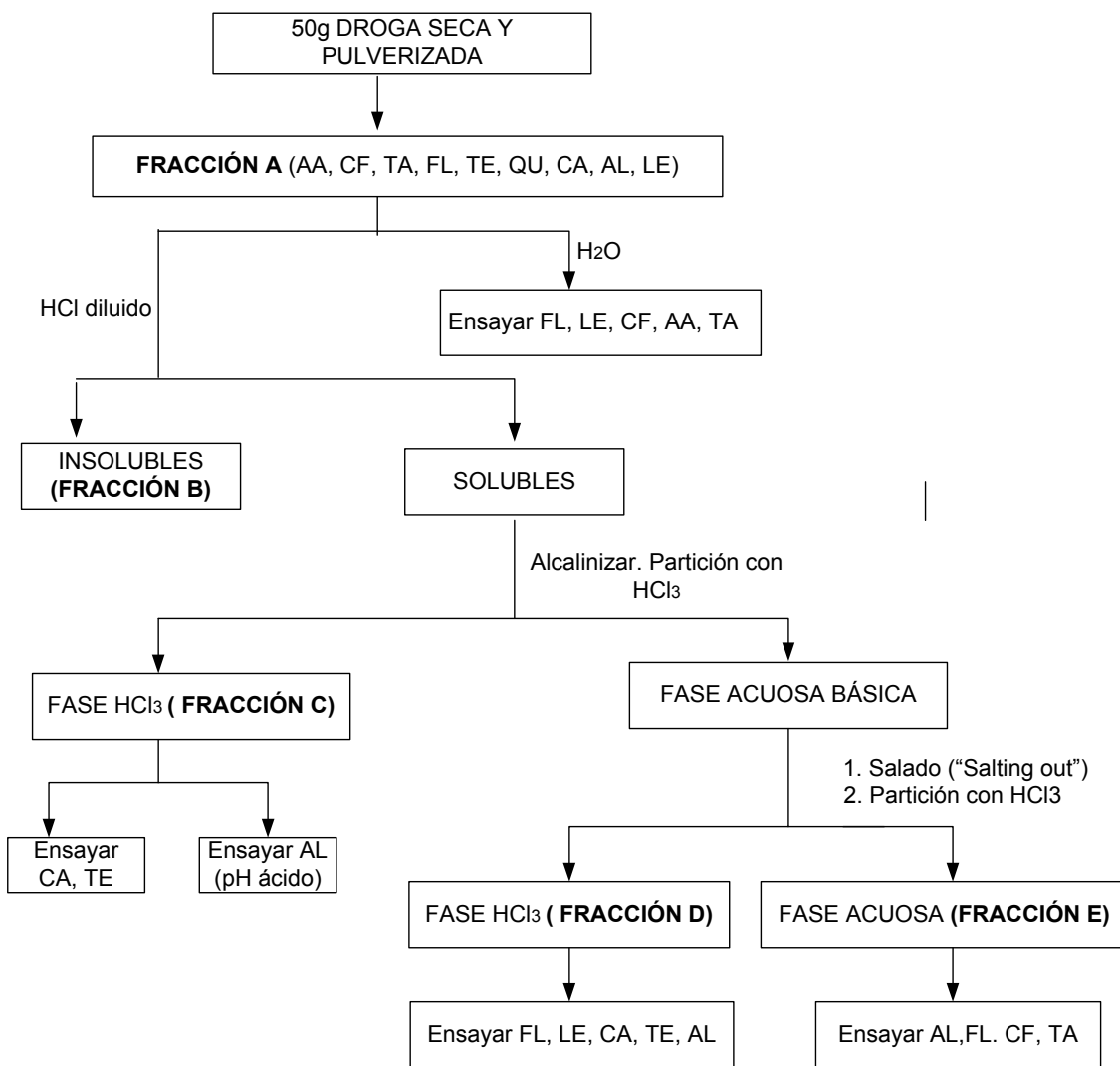
AA = AMINOÁCIDOS
CF = COMPUESTOS FENÓLICOS
TA = TANINOS
FL = FLAVONOIDES
TE = TRITERPENOIDES Y/O
ESTEROIDES
QU = QUINONAS
CA = CARDIOTÓNICOS
AL = ALCALOIDES
LE = LEUCOANTOCIANINAS

Tomado de MARTINEZ, A., et al; Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65



ANEXO 6

ESQUEMA DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO



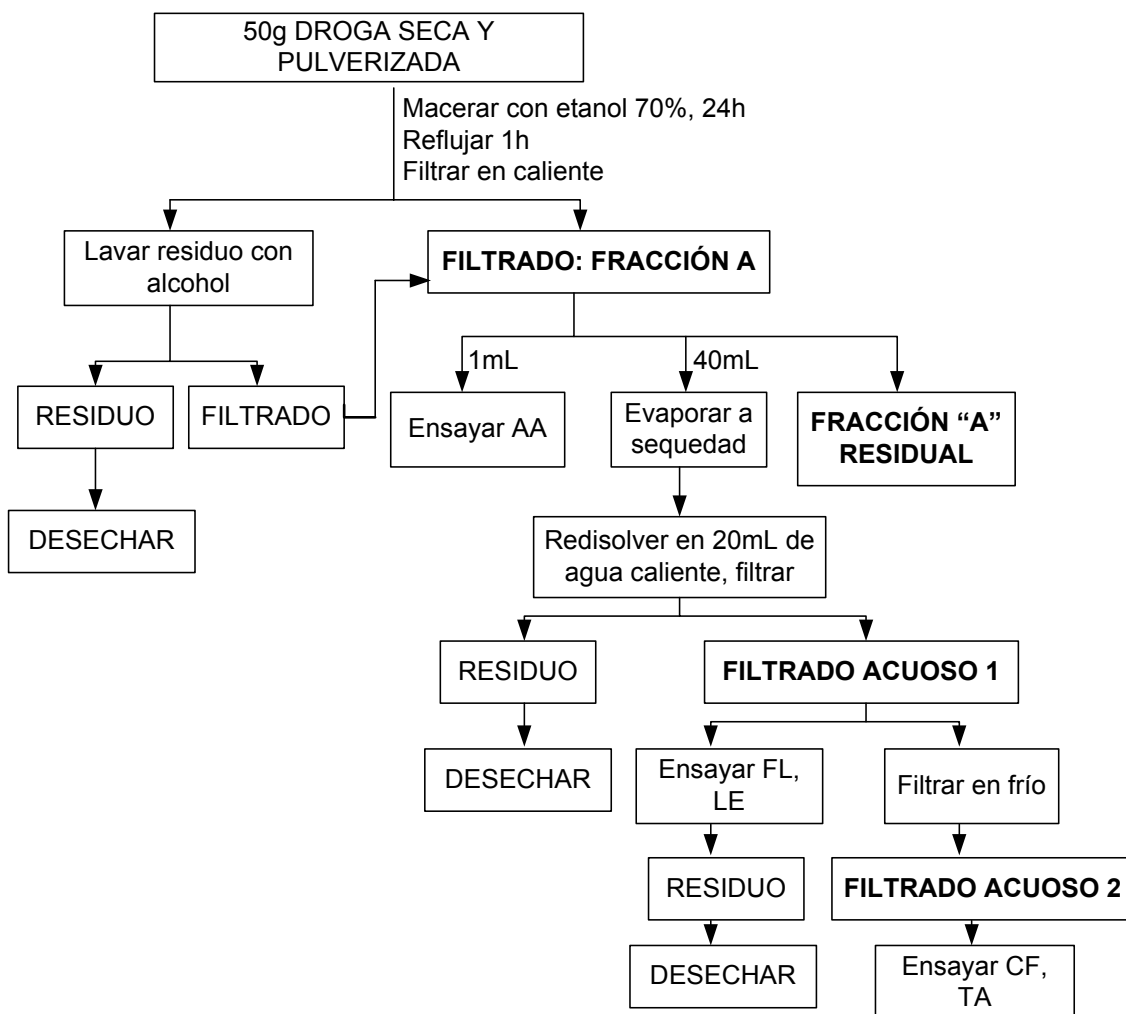
Tomado de MARTINEZ, A., et al; Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65



ANEXO 7

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN A



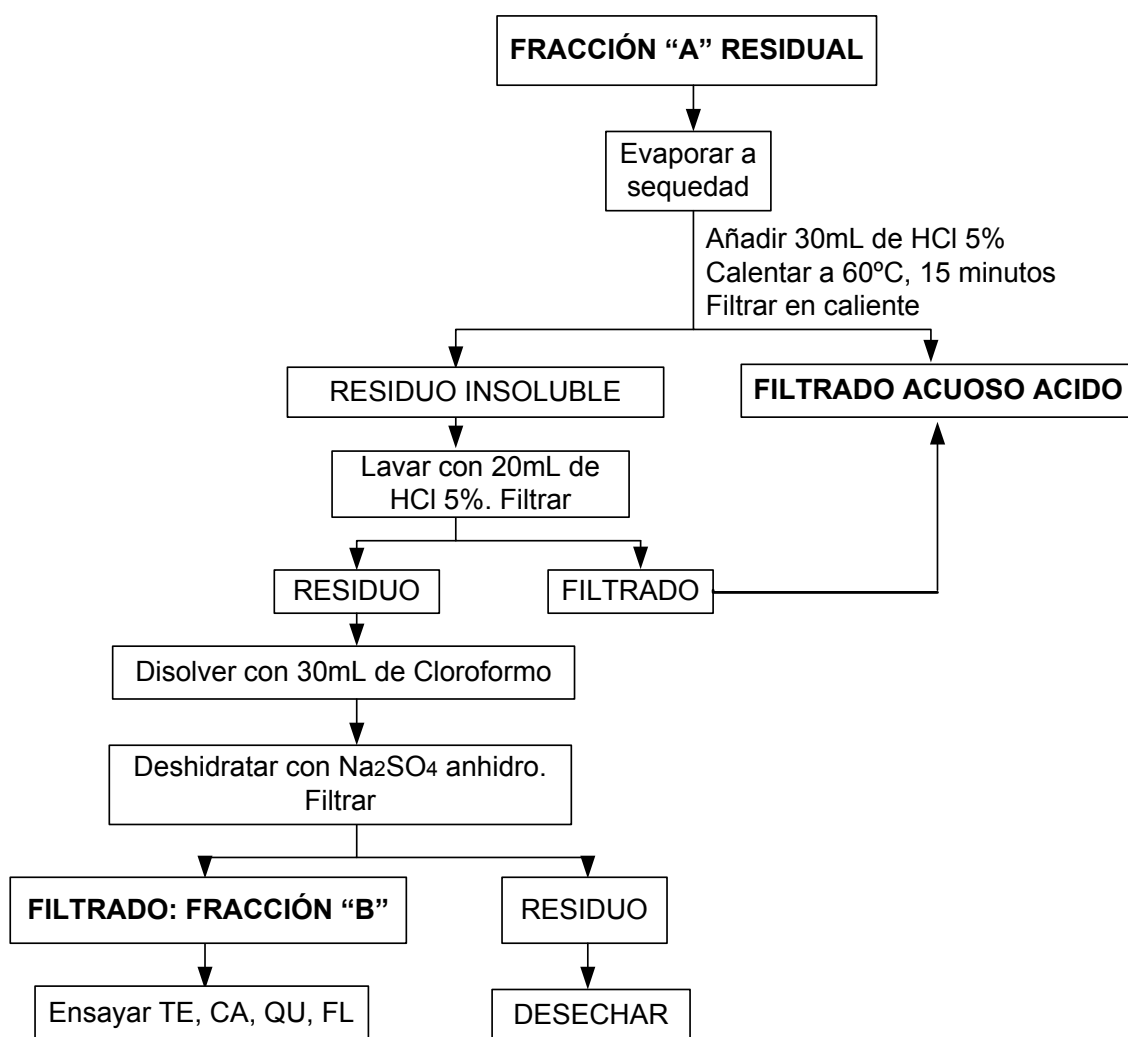
Tomado de MARTINEZ, A., et al; Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65



ANEXO 8

MARCHA FITOQUÍMICA

ANÁLISIS DE LAS FRACCIONES RESIDUALES A Y FRACCIÓN B



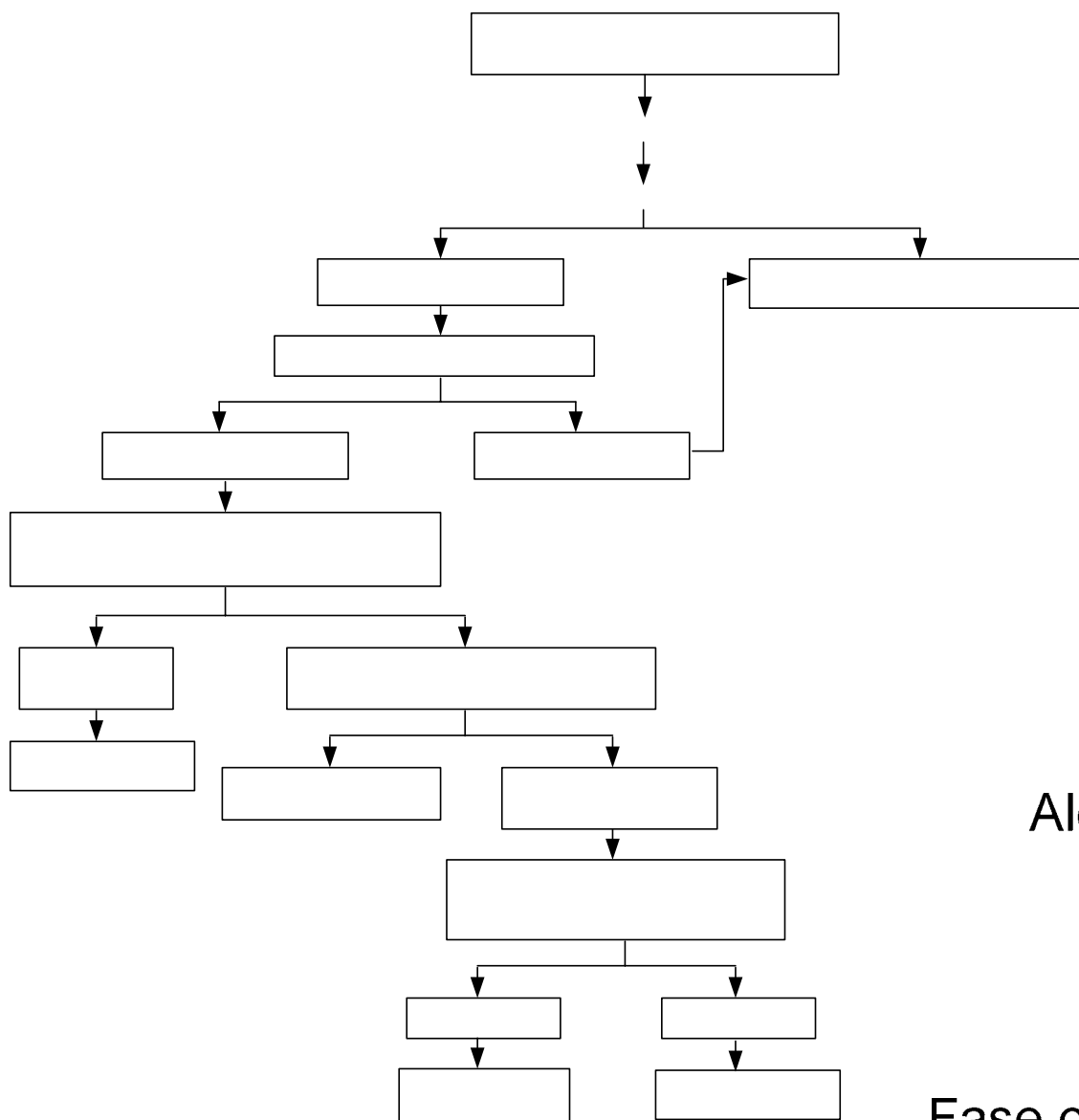
Tomado de MARTINEZ, A., et al; Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65



ANEXO 9

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN C



Tomado de MARTINEZ, A., et al; Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65

Lavar con 10mL de H₂O

Fase orgánica

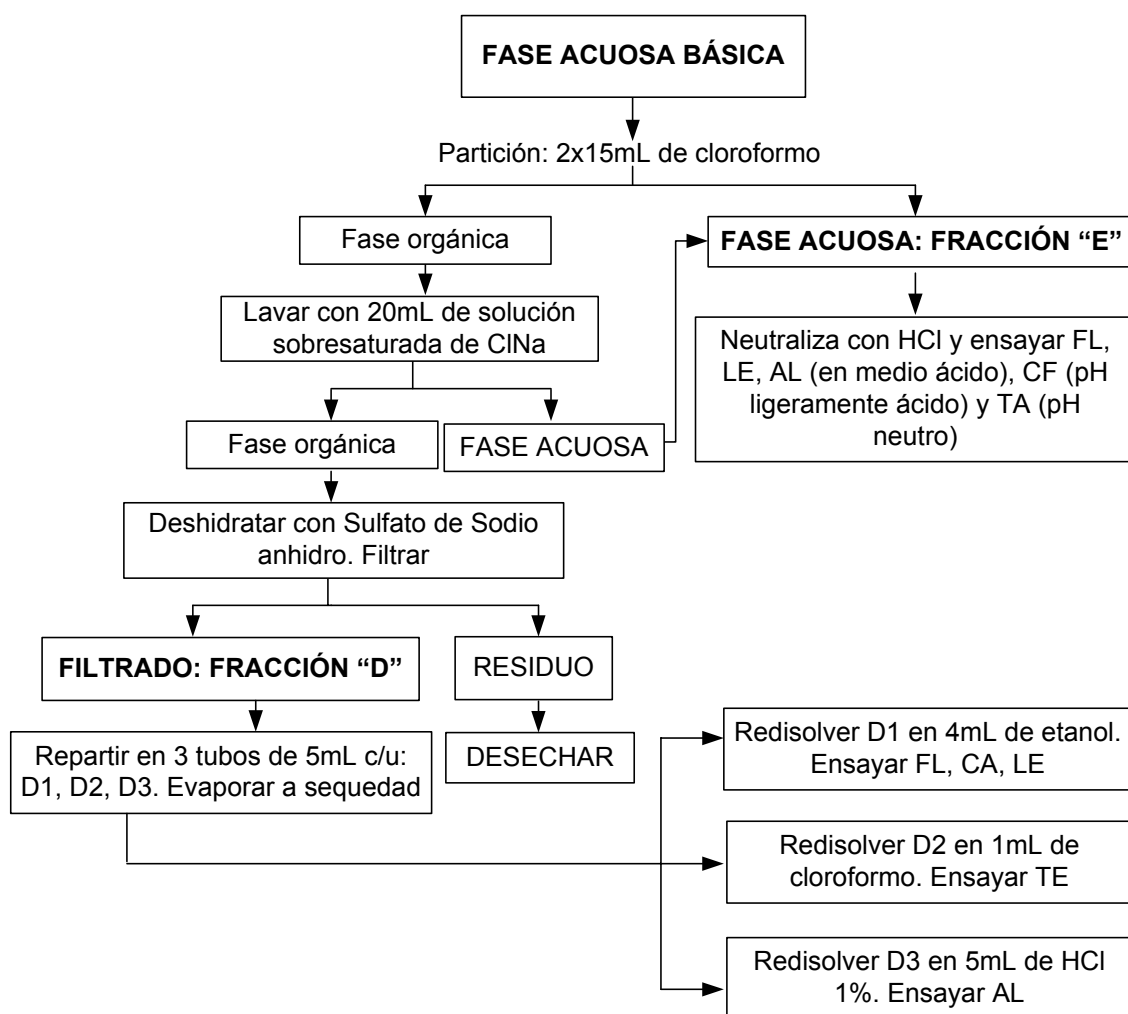
FASE



ANEXO 10

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN D Y E



Tomado de MARTINEZ, A., et al; Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65



ANEXO 11

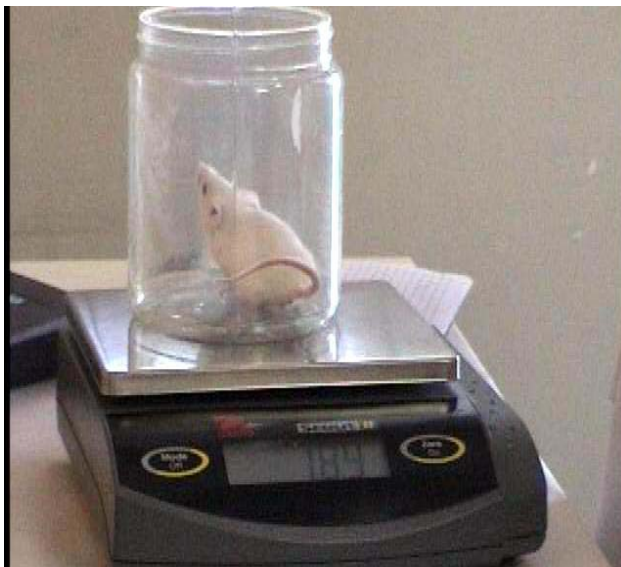
OBTENCIÓN DE TINTURA DE ALBAHACA AL 10% POR PERCOLACIÓN





ANEXO 12

PESADA DE LOS RATONES





ANEXO 13

ADMINISTRACIÓN DE LAS DIFERENTES DOSIS MEDIANTE INYECCIÓN INTRAPERITONEAL (TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO)





ANEXO 14

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO





CONTORSIONES OBSERVADAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL DE ÁCIDO ACÉTICO

ANEXO 15

SEDADA DE LOS RATONES



ANEXO 16

ADMINISTRACIÓN DE LAS DIFERENTES DOSIS MEDIANTE VIA ORAL E INYECCIÓN INTRAPERITONEAL (TEST DEL ACEITE DE RICINO)





ANEXO 17

TEST DEL ACEITE DE RICINO



**DIARREA OBSERVADAS DESPUÉS DE LA
ADMINISTRACIÓN ORAL DE ACEITE DE RICINO**

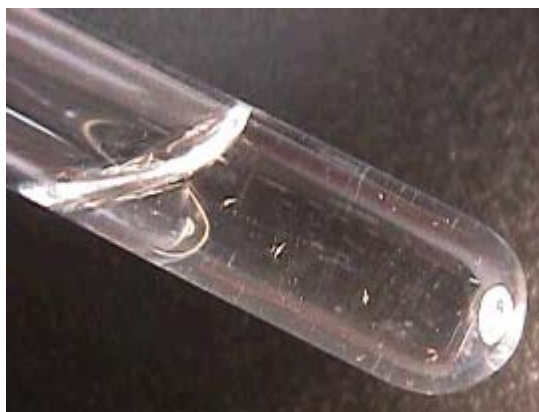


ANEXO 18

BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN *Artemia salina*

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO SECO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA DL_{50}

Nº tubo	Peso tubo vacío (g)	Peso tubo + extracto evaporado (g)	Peso extracto seco (g)	Volumen (ml)
1	12.200	12.300	0.100	1
2	12.200	12.300	0.100	1
3	12.200	12.2	0.0	1
4	12.200	12.2	0.0	1
		Promedio	0.05 = 50 mg	
		Desviación estándar	0.05	





ANEXO 19

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL EFECTO ANALGÉSICO TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO – N° DE CONTORSIONES Y/O ESTIRAMIENTOS

PRUEBA “t” PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES

	DEXTROPROPOXIFENO	ALBAHACA 50 mg/Kg
Media	0	53,16666667
Varianza	0	2050,166667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-2,876209218	
P(T<=t) una cola	0,017370787	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	

	DEXTROPROPOXIFENO	ALBAHACA 100 mg/Kg
Media	0	38,66666667
Varianza	0	701,4666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-3,576093296	
P(T<=t) una cola	0,007970288	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	

	DEXTROPROPOXIFENO	ALBAHACA 200 mg/Kg
Media	0	21
Varianza	0	1148,4
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1,517918059	
P(T<=t) una cola	0,094745397	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	



ANEXO 20

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL EFECTO ANTIESPASMÓDICO TEST DEL ACEITE DE RICINO - TIEMPO DE EXCRECIÓN EN H PRUEBA “t” PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES

	PAPAVÉRINA	ALBAHACA 50 mg/Kg
Media	1,67	1,013333333
Varianza	0,163527778	0,037972222
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	3,271089661	
P(T<=t) una cola	0,008505513	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	

	PAPAVÉRINA	ALBAHACA 100 mg/Kg
Media	1,67	1,258666667
Varianza	0,163527778	0,036314444
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	2,057478388	
P(T<=t) una cola	0,042676918	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	

	PAPAVÉRINA	ALBAHACA 200 mg/Kg
Media	1,67	2,226666667
Varianza	0,163527778	0,222861111
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7	
Estadístico t	-2,002478694	
P(T<=t) una cola	0,040103815	
Valor crítico de t (una cola)	1,859548033	



ANEXO 21

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL EFECTO ANTIESPASMÓDICO

TEST DEL ACEITE DE RICINO - Nº TOTAL DE HECES EN 4 H

PRUEBA “t” PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES

	PAPAVERINA	ALBAHACA 50 mg/Kg
Media	14.4	27
Varianza	68.3	296
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-1,476134606	
P(T<=t) una cola	0,095182661	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	

	PAPAVERINA	ALBAHACA 100 mg/Kg
Media	14,4	22
Varianza	68,3	174,5
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7	
Estadístico t	-1,090621998	
P(T<=t) una cola	0,155775741	
Valor crítico de t (una cola)	1,894578604	

	PAPAVERINA	ALBAHACA 200 mg/Kg
Media	14,4	20,6
Varianza	68,3	50,8
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	-1,27034245	
P(T<=t) una cola	0,11983033	
Valor crítico de t (una cola)	1,859548033	



ANEXO 22

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL EFECTO ANTIESPASMÓDICO

TEST DEL ACEITE DE RICINO - N° TOTAL DE HECES DIARREICAS EN 4 H

PRUEBA “t” PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES

	PAPAVERINA	ALBAHACA 50 mg/Kg
Media	12	24
Varianza	63	39,15
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1,258633551	
P(T<=t) una cola	0,131865724	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	

	PAPAVERINA	ALBAHACA 100 mg/Kg
Media	12	10.2
Varianza	63	187.2
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	0,254456679	
P(T<=t) una cola	0,403819596	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	

	PAPAVERINA	ALBAHACA 200 mg/Kg
Media	12	9
Varianza	63	81
Observaciones	5	5
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	0,559016994	
P(T<=t) una cola	0,295725269	
Valor crítico de t (una cola)	1,859548033	



BIBLIOGRAFÍA

1. ASTUDILLO, Adelina; *Manual de Prácticas de Farmacognosia*; Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Químicas. Escuela de Bioquímica y Farmacia; Cuenca - Ecuador.
2. CLARK, Wesley, BRATER, Graig, JOHNSON, Alice; *Farmacología Médica GOTH*; Ediciones Mosby; 13ª Edición; España; 1993; págs. 220-23.
3. CYTED, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo; *Manual de Técnicas de Investigación*; Editado por CYTED; 1995.
4. BARZALLO Sacoto, Jorge; *Reglas Prácticas para el Anestesiólogo en Quirófanos*; Editorial Universidad de Cuenca - Facultad de Ciencias Médicas; Cuenca – Ecuador; 1995; págs.275-303.
5. BERDONCES, Joseph; *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*; Ediciones Tikal; Tomo 1; pág. 92.
6. BORSOOK, David, Lebel, A., y MaPeek, B; *The Massachusetts General Hospital Pain Manual*; New York: Little, Brown; 1996; págs. 661-687.
7. FITNNESON Bernard E.; *Síndromes Dolorosos*”; Salvat Editores S.A.; Primera Edición; Barcelona – España; 1963; págs.13-29.
8. GANONG, William, F.; *Fisiología Médica*; El Manual Moderno; 14ª Edición; México; 1990, pág. 64.



9. GENNARO, Alfonso R.; *Farmacia Remington*; Editora Médico Panamericana S.A; 17º Edición; Tomo 2; Buenos Aires – Argentina; 1987; págs. 2053, 2054.
10. GONZALEZ, A., Marco, A., LOPERA, L., William, D., ARANGO, V., ÁLVARO, *Fundamentos de Medicina, Manual de Terapéutica*; Corporación para investigaciones Biológicas, 10ª Edición; Medellín - Colombia; 2002.
11. GUYTON, Arhur & HALL, John; *Tratado de Fisiología Médica*; Ediciones Elseiver ; 11ª Edición; España; 2006; págs. 75,76:92-98:751:598-601.
12. Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas, (FCFB-UMSA), *Manual de Artemia salina*, No 003IIFB, jul-1998, Argentina.
13. JENSEN, David; *Fisiología*; Interamericana; México; 1979; pág. 141.
14. KOZEL, Carlos; *Por la Senda de la Salud*; Editoriales Asdimore; 17ª Edición; Ecuador; 2001; pág. 36.
15. MacBRYDE, Cyril Mitchell, y BLACKLOW, Robert. Stanley; *Signos y Síntomas. Fisiología Aplicada e Interpretación Clínica*; Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V.; Quinta Edición; México; 1973; págs. 45-61.
16. MARTINEZ, A., et al; *Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica*; Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia, Medellín – Colombia; pág. 59-65.



17. NAKAMURA, H., Shizimu, M.; Site of Analgesic Action of a Non-esteroidal, antiinflammatory Drug, Tolmetin sodium, in rats; Br. J. Pharmacol, 1982, págs. 779-785.

18. ROSENSTEIN, S. Emilio; *Diccionario de Especialidades Farmacéutica*; Editorial PLM del Ecuador S.A.; 29ª Edición; Quito – Ecuador; 2003; págs. 6.

19. Aceite de ricino. URL disponible en http://es.wikipedia.org/wiki/Aceite_de_ricino (fecha de acceso 9 de mayo 2007).

20. Acetilcolina. URL disponible en http://www.biopsicologia.net/fichas/page_86.html (fecha de acceso 15 de diciembre 2006).

21. Albahaca. URL disponible en <http://www.eva.com.uy/eva/canales/cocinas/especias/template.asp> (fecha de acceso 22 de enero 2007).

22. Albahaca. URL disponible en <http://www.lavidaencasa.com/RECETARIO/alimentos/albahaca.htm> (fecha de acceso 11 de noviembre 2006).

23. Analgesia. URL disponible en <http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Intensivo/articulos/papers/analgesia.html> (fecha de acceso 16 de diciembre 2006).

24. *Artemia salina*. URL disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Artemia_salina (fecha de acceso 22 de mayo de 2007)



25. Diarrea. URL disponible en
http://www.wikilearning.com/recursos_medicina_natural-wkk-1036.htm (fecha de acceso 9 de mayo 2007).
26. Dolor. URL disponible en
<http://www.odontocat.com/dolor1.htm#f7501> (fecha de acceso 28 de septiembre 2007).
27. Dolor agudo. URL disponible en
<http://www.monografias.com/trabajos14/dolor/dolor.shym#anatom> (fecha de acceso 18 de diciembre 2006).
28. Músculo liso. URL disponible en
<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/segundo/histologia/HistologíaWeb/paginas/mu34540.html> (fecha de acceso 15 de diciembre 2006).
29. Músculo liso. URL disponible en
<http://www.es.wikipedia.org/wiki/Ach> (fecha de acceso 15 de diciembre 2006).
30. Músculo liso. URL disponible en
<http://www.doschivos.com/trabajos/biologia/54.htm> (fecha de acceso 18 de diciembre 2006).
31. Neurotransmisores. URL disponible en
<http://www.psicologia-online.com/ebooks/general/neurotransmisores.htm> (fecha de acceso 15 de diciembre 2006).
32. *Ocimum basilicum* L. URL disponible en
www.botanical_online.com/medicinal/socimum.htm (fecha de acceso 12 de octubre 2006).



33. Plantas medicinales. URL disponible en <http://www.cfnavarra.es/BIF/boletines/14/1401/htm>. (fecha de acceso 28 de septiembre 2007).

34. Prostaglandinas. URL disponible en <http://es.wikipedia.org/wiki/Prostaglandina> (fecha de acceso 19 de diciembre 2006).

35. Ricino. URL disponible en http://commons.wikimedia.org/wiki/Ricinus_communis (fecha de acceso 9 de mayo 2007).

36. ROUF, R, UDDIN, SJ, SHILPI, JA, TOUFIQ-UR-RAHMAN, M, FERDOUS, MM, SARKER, SD; *Propiedades antidiarreicas de Diospyros peregrina en el modelo de diarrea inducida con aceite de ricino en ratones*. URL disponible en <http://www.hiegiene.edu.uy/pdf> (fecha de acceso 24 de abril del 2007).

37. RUIZ, S., Ana, K., NARANJO, José de la Paz, GARCIA, M., Ana, J., SEBAZCO, P., Caridad, CARRAZANA, L., Armando, PEREIRA, R., Elizabeth; *Actividad espasmolítica de una tintura de Melissa officinalis L. en modelos experimentales*; URL disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?lng=es> (fecha de acceso 9 de mayo 2007).